



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96783 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

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

A61P 29/00

A61P 31/00

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ МЕТИЛФЕНІЛКЕТОНИ, ПРИДАТНІ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ІНГІБІТОРИ PDE4

1

2

(21) а200907695

(22) 21.12.2007

(24) 12.12.2011

(86) PCT/DK2007/000564, 21.12.2007

(31) 60/871,689

(32) 22.12.2006

(33) US

(31) 60/945,470

(32) 21.06.2007

(33) US

(46) 12.12.2011, Бюл.№ 23, 2011 р.

(72) ФЕЛДІНГ ЯКОБ, ДК, НІЛЬСЕН СІМОН
ФЕЛЬДБЕК, ДК

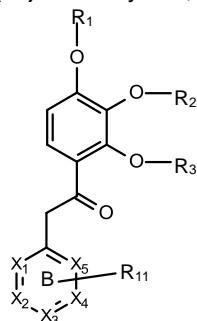
(73) ЛЕО ФАРМА А/С, ДК

(56) EP 0943613 A, 22.09.1999

WO 2006135828 A, 21.12. 2006

WO 9520578 A, 03.08.1995

(57) 1. Сполука відповідно до формули I



у якій X_1 , X_2 , X_3 , X_4 і X_5 незалежно один від одного позначають -CH- або N;
або X_3 , X_4 і X_5 незалежно один від одного позначають -CH- або N, і X_1 і X_2 незалежно один від одного позначають C і є частиною додаткового 6-членного ароматичного кільця;

у який R_1 позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксіалкіл або алкілкарбоніл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_4 ; або R_1 позначає водень;

R_2 позначає алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкеніл, алкіларил, арилалкіл, алкілалкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або алкоксіалкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 ; або R_2 позначає водень або $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NR}_9\text{-R}_{12}$;
 R_3 позначає алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкеніл, алкіларил, арилалкіл, алкілалкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або алкоксіалкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_6 ; або R_3 позначає водень, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{-}$ гетероциклоалкіл або $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})\text{NR}_9\text{-R}_{12}$;

R_4 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, оксо, алкокси, гідрокси або галогеналкіл;

R_5 позначає алкіларил, карбокси, алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамоїл, гідроксіалкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксіалкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, гідрокси, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_7 ; або R_5 позначає водень, оксо, галоген, ціано або нітро;

R_6 позначає алкіларил, карбокси, алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамоїл, гідроксіалкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксіалкіл, арил, гетероциклічне кільце, аміно-

(13) C2

(11) 96783

(19) UA

карбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніл, гідрокси, алкілкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 ; або R_6 позначає водень, оксо, галоген, ціано або нітро;

R_7 позначає алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкіл, алкілтіо, гетероциклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, гетероарил, арилокси, алкоксикарбоніл, гідроксіалкіл, аміно, гідрокси або карбокси; кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} ; або R_7 позначає водень, галоген або оксо;

R_8 позначає алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкіл, алкілтіо, алкілсульфоніл, алкілсульфініл, гетероциклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, гетероарил, арилокси, алкоксикарбоніл, гідроксіалкіл, аміно, гідрокси або карбокси; кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} ; або R_8 позначає водень, галоген або оксо;

R_9 позначає водень, алкіл, галогеналкіл або гідроксіалкіл;

R_{10} позначає водень, алкіл, оксо, гідрокси, галоген, карбокси, аміно, алкокси, галогеналкіл або гідроксіалкіл;

R_{11} позначає один або більше однакових або різних замісників, вибраних з водню, галогену, ціано, аміно, алкілу, метилсульфінілу, метилсульфонілу, аміно, ціано або алкокси;

R_{12} позначає алкіларил, ариалкіл, карбокси, алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамоїл, гідроксіалкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксіалкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, гідрокси, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 ; або R_{12} позначає водень; за умови, що R_1 , R_2 і R_3 не можуть одночасно бути метилом;

за умови, що, коли R_2 і R_3 обидва позначають водень, R_1 не може бути метилом або воднем;

за умови, що, коли R_1 позначає метил або водень, R_2 позначає метил і R_3 позначає водень, тоді кільце В не може бути фенілом;

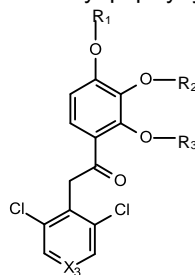
і її фармацевтично прийнятні і фізіологічно розщеплювані складні ефіри, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, N-оксиди або сольвати.

2. Сполука за п. 1, у якій кільце В являє собою піридил, піразиніл, хіноліл, піримідиніл або піридазиніл, у випадку потреби заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з фтору, хлору, бром, ціано, метокси, $-NH_2$ або C_{1-4} аміно.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, у якій кільце В, у випадку потреби заміщене R_{11} , являє собою 2-(6-хлорпіразиніл), 2-піразиніл, 4-(3-бромпіридил), 4-(3,5-дибромпіридил), 4-(6-хлорпіримідиніл), 2-(4-хлорпіридил), 3-(2-хлорпіридил), 4-(2-метоксипіридил), 4-(2-ціанопіридил), 3-піридазиніл, 4-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридил), 4-(2-

аміно-3,5-дихлорпіридил), 4-(3,5-дихлорпіридил), 2-(3-бромпіразиніл), 4-піридил, 4-хіноліл або 4-(3,5-дихлор-1-оксипіридил).

4. Сполука за п. 1, у якій формула I являє собою загальну формулу Iz



, Iz

у якій X_3 позначає $-CH-$ або N.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, у якій R_1 позначає метил або етил.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, у якій R_2 позначає C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкеніл, C_1-C_6 алкоксі C_1-C_6 алкіл, гідроксі C_1-C_6 алкіл, галоген C_1-C_6 алкіл, C_1-C_6 алкініл, C_1-C_6 циклоалкіл, C_1-C_6 алкіл C_6-C_{10} арил, C_1-C_6 алкіл C_1-C_6 алкоксикарбоніл або C_1-C_6 алкілкарбонілокси, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 .

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, у якій R_2 позначає метил, етил, пропіл, трет-бутоксикарбонілметил, аліл, диформетил, етилбензол, метилбензол, бутеніл, гідроксіетил, толіл, пентеніл, метоксіетил, бутиніл, пропініл, циклопентил, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 .

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, у якій R_3 позначає метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гідроксіетил, бутеніл, пентеніл, аліл, бутиніл, бензил, метилбензол, етилбензол, етилпіридин, толіл, толуол, пропілбензол, метилнафтил, етилнафтил, метилкарбонілметокси, метилкарбонілетокси, метоксіетил, метоксипропіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_6 , причому зазначений замісник R_6 може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 , або R_3 позначає водень, $-CH_2-C(O)-$ гетероциклоалкіл або $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, у якій R_5 позначає метил, трет-бутокс, етиніл, циклопропіл, пропеніл, феніл, бутеніл, пропініл, метилгідрокси, етиніл, аліл, етил або метокси, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_7 , або R_5 позначає водень, оксо, хлор, фтор або гідрокси.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, у якій R_6 позначає етиніл, метил, трет-бутокс, ізоксазоліл, метокси, пропініл, бутеніл, феніл, піридил, бензоксазоліл, тiazоліл, [1,3,4]тіадіазоліл, [1,2,4]оксадіазоліл, 2,3-дигідро-1H-ізоіндоліл, етокси, тіофеніл, пропіл, етил, бутіл, пентил, аліл, ізопропокси, ізопропіл, нафтил, циклогексил, гідрокси, циклопентил, фенокси, толіл, толуол, бензоіл, карбонілнафталін, етилбензол, хінолініл, $-NH_2$, етоксикарбоніл, метоксикарбоніл, карбамоїл, ізоіндол, метиламін, піро-

лідил, морфолініл, метилсульфоніл, метилсульфініл, бутиламін, пропіламін, етиламін, циклогептил, гідроксіетил, гідроксипропіл, інданіл або етоксіетил, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 , або R_6 позначає водень, оксо, фтор, хлор або ціано.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, у якій R_8 позначає метил, етил, пропіл, бутил, феніл, циклопропіл, етоксид, метокси, аліл, етиніл, етоксикарбоніл, гідрокси, нафтил, циклогексил, метоксикарбоніл, фенокси, ізопропокси, $-NH_2$, метиламін, піролідініл, морфолініл, метилсульфоніл, метилсульфініл, циклогептил, цикlopентил, гідроксиметил, гідроксіетил, диметиламіно, фураніл, піридил, толіл, піперидиніл, ацетил, тіофеніл, циклогептил, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} , або R_8 позначає водень, оксо, хлор, бром, фтор, ціано або трифторметил.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, у якій R_9 позначає водень, метил або етил.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, у якій R_{10} позначає водень, оксо, метил, гідрокси, фтор, ціано, хлор або метокси.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, у якій R_3 позначає $-CH_2-C(O)NH-R_{12}$, $-CH_2-C(O)NH$ -гетероциклоалкіл, $-CH_2CH_2$ -феніл- R_6 або $-CH_2$ -феніл- R_6 .

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, у якій R_2 і/або R_3 позначає $-CH_2COOH$, метил, водень, аліл, етил, трет-бутоксикарбонілметил, дифторметил, 3-метил-5-метилізосказол, 2-метоксіетан, 2-бутин, 2-метил-2-бутен, 2-фенілетан, бензил, 2-метил-1,3-бензоксазол, 4-метил-2-метилтіазол, 2-метил-5-циклопропіл[1,3,4]гіадіазол, 3-метил[1,2,4]оксадіазол, етилацетат, 4-(хлорфеніл)етан, 5-хлор-2-метилтіофен, феноксіетан, (4-метилфеніл)етан, 3-фенілпропан, (3-метоксифеніл)етан, (4-метоксифеніл)етан, (3-бромфеніл)етан, (2-метоксифеніл)етан, (4-фторфеніл)етан, (2-фторфеніл)етан, (3,4-диметоксифеніл)етан, бензилацетат, ізопропілацетат, метиловий ефір 3-метилбензойної кислоти, 3-метилбутан, 1-гексил, бут-1-ен, пент-1-ен, 1-пропіл, 1-бутил, 2-метилпропан, етиловий ефір масляної кислоти, 4-метилбензил, 3-хлорбензил, пропоксibenзол, 1-(4-метоксифеніл)етанон, 4-метилбензонітрил, 2-метилнафталін, 1-пентил, метилциклогексан, 3-метилбензонітрил, 1-етокси-4-хлорбензол, 2-етилбутан, 2-гідроксіетан, метиловий ефір 4-метилбензойної кислоти, 1-нафталін-2-ілетанон, 2,5-диметоксифенілетанон, 1-п-толілетанон, 4-фторбензил, 2-фторбензил, 5-трифторметилбензил, 5-трифторметоксибензил, 3-фтор-5-трифторметилбензил, 1-(2-метоксифеніл)етанон, 1-(2,4-диметилфеніл)етанон, 4-хлорбензил, 2-дифторметоксибензил, 4-ізопропілбензил, 2-фтор-6-трифторметилбензил, 2,3-дифтор-4-метилбензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, пент-2-ен, 6-метил-2-метилхінолін, 2-хлорбензил, 3-метоксибензил, 4-метоксибензил, (3-хлорфеніл)етан, 5-метилгексан, етилциклогексан, етиловий ефір пентанової кислоти, (пропоксиме-

тил)бензол, ацетамід, 2-етилізоіндол-1,3-діон, 2-пропілізоіндол-1,3-діон, N-метилацетамід, метилциклопропан, бут-1-ен, 4-илбут-1-ен, 2-метилпент-2-ен, етанол, 2-метоксіетан, бут-2-ин, пропіл, ацетат, 1-піролідін-1-ілетанон, N-бензилацетамід, 1-морфолін-4-ілетанон, N-фенілацетамід, N-метил-N-фенілацетамід, N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід, N-н-пропілацетамід, N-етилацетамід, N-ізопропілацетамід, N-бутилацетамід, N-циклопентилацетамід, N-(3-метилбутил)ацетамід, N-(4-метоксибензил)ацетамід, N-(2,2-диметилпропіл)ацетамід, N-циклогексилацетамід, N-(3-метоксибензил)ацетамід, N-циклогептилацетамід, N-(2-метоксибензил)ацетамід, N-циклогексилметилацетамід, N-(2-гідроксіетил)ацетамід, N-(1-фенілетил)ацетамід, N-(3-гідроксипропіл)ацетамід, N-(2-метоксіетил)ацетамід, N-(2-диметиламіноетил)ацетамід, N-(3-диметиламінопропіл)ацетамід, N-(1-фенілетил)ацетамід, N-(3-ізопропоксипропіл)ацетамід, N-фуран-2-ілметилацетамід, N-піридин-2-ілметилацетамід, N-піридин-3-ілметилацетамід, N-(2-феноксіетил)ацетамід, N-піридин-4-ілметилацетамід, N-(4-етилбензил)ацетамід, N-(3,5-дифторбензил)ацетамід, N-(2,3-дифторбензил)ацетамід, N-(2-піридин-2-ілетил)ацетамід, N-(2-метилбензил)ацетамід, N-(3-фторбензил)ацетамід, N-(3-метилбензил)ацетамід, N-(4-метилбензил)ацетамід, N-фенетилацетамід, N-(2-піридин-4-ілетил)ацетамід, N-(3-фенілпропіл)ацетамід, N-(2-хлорбензил)ацетамід, N-(2-піперидин-1-ілетил)ацетамід, N-(3-хлорбензил)ацетамід, N-(2-морфолін-4-ілетил)ацетамід, N-(4-хлорбензил)ацетамід, N-(2-піридин-3-ілетил)ацетамід, N-(2-піролідін-1-ілетил)ацетамід, N-(2-ацетиламіноетил)ацетамід, (R)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід, (S)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід, N-тіофен-2-ілметилацетамід, N-[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]ацетамід, N-(2-гідроксііндан-1-іл)ацетамід, N-циклогептилметилацетамід, N-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]ацетамід, N-(4-диметиламінобутил)ацетамід, цикlopентан, циклопропілметил, фенілетан, бензиловий ефір оцтової кислоти, 2-метилбензонітрил, 2-(1-оксипіридин-4-іл)етан, (4-піридил)етан, (3-піридил)етан, (2-піридил)етан, (4-бензонітрил)етан, (4-метилсульфінілфеніл)етан, (4-метилсульфонілфеніл)етан, 1-фенілпропан, 2-фенілпропан або 1-метил-2-фенілетан.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, у якій R_2 позначає метил.

17. Сполука за п. 16, у якій R_{12} позначає алкіл, циклоалкіл, гідроксіалкіл, арил, арилалкіл, алкілкарбоніламіно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з алкілу, циклоалкілу, алкокси, гетероциклоалкілу, гетероарилу, арилокси, аміно, гідрокси, галогену, окси, кожний з яких може бути

заміщений оксо або гідроксилом; або R₁₂ позначає водень.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17 з молекулярною масою менше 800 Дальтонів.

19. Сполука за п. 1, вибрана з групи сполук:

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 101),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-гідрокси-2,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 102),
1-(2-алілокси-3-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 103),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-діетокси-4-метоксифеніл)етанон (сполука 104),
трет-бутиловий ефір {2-трет-бутоксикарбонілметокси-6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-3-метоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 105),
1-(2,3-бісалілокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 106),
1-(2,3-бісдиформетокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 107),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(5-метилізоксазол-3-ілметокси)феніл]етанон (сполука 108),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метоксіетокси)феніл]етанон (сполука 109),
1-(2-бут-2-інілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 110),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбут-2-енілокси)феніл]етанон (сполука 111),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 112),
1-(2-бензилокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 113),
1-(2-алілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 114),
1-[2-(бензоксазол-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 115),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метилтіазол-4-ілметокси)феніл]етанон (сполука 116),
1-[2-(5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 117),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-([1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)феніл]етанон (сполука 118),
етиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 119),
1-[2-[2-(4-хлорфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 120),
1-[2-(5-хлортіофен-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 121),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-феноксіетокси)феніл]етанон (сполука 122),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-п-толілетокси)феніл]етанон (сполука 123),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-фенілпропокси)феніл]етанон (сполука 124),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(3-метоксифеніл)етокси]феніл]етанон (сполука 125),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(4-метоксифеніл)етокси]феніл]етанон (сполука 126),
1-[2-[2-(3-бромфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 127),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(2-метоксифеніл)етокси]феніл]етанон (сполука 128),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 129),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(2-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 130),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(3,4-диметоксифеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 131),
бензиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 132),
ізопропіловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 133),
метиловий ефір 3-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}-бензойної кислоти (сполука 134),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбутокси)феніл]етанон (сполука 135),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гексилокси-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 136),
1-(2-бут-3-енілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 137),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пент-4-енілоксифеніл)етанон (сполука 138),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пропоксифеніл)етанон (сполука 139),
1-(2-бутокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 140),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-ізобутокси-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 141),
етиловий ефір 4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}масляної кислоти (сполука 142),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(4-метилбензилокси)феніл]етанон (сполука 143),
1-[2-(3-хлорбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 144),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-феноксипропокси)феніл]етанон (сполука 145),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетокси]феніл]етанон (сполука 146),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил (сполука 147),
4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил (сполука 148),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(нафталін-2-ілметокси)феніл]етанон (сполука 149),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пентилоксифеніл)етанон (сполука 150),
1-(2-циклогексилметокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 151),

3-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил (сполука 152),
 1-{2-[2-(4-хлорфенокси)етокси]-3,4-диметоксифеніл}-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 153),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-етилбутокс)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 154),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-гідроксіетокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 155),
 метиловий ефір 4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}-бензойної кислоти (сполука 156),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-нафталін-2-іл-2-оксоетокси)феніл]етанон (сполука 157),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксоетокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 158),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-оксо-2-п-толілетокси)феніл]етанон (сполука 159),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-фторбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 160),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-фторбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 161),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-трифторметилбензилокси)феніл]етанон (сполука 162),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-трифторметоксибензилокси)феніл]етанон (сполука 163),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(3-фтор-5-трифторметилбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 164),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(2-метоксифеніл)-2-оксоетокси]феніл]етанон (сполука 165),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,4-диметилфеніл)-2-оксоетокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 166),
 1-[2-(4-хлорбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 167),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-диформетоксибензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 168),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-ізопропілбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 169),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-фтор-6-трифторметилбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 170),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 171),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метилбензилокси)феніл]етанон (сполука 172),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбензилокси)феніл]етанон (сполука 173),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-пент-2-енілоксифеніл]етанон (сполука 174),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метилхінолін-6-ілметокси)феніл]етанон (сполука 175),

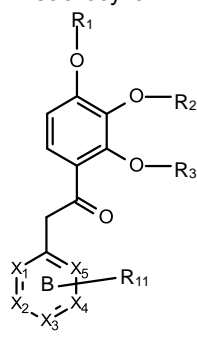
1-[2-(2-хлорбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 176),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метоксибензилокси)феніл]етанон (сполука 177),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(4-метоксибензилокси)феніл]етанон (сполука 178),
 1-{2-[2-(3-хлорфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 179),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(5-метилгексилокси)феніл]етанон (сполука 180),
 1-[2-(2-циклогексилетокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 181),
 етиловий ефір 5-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}пентанової кислоти (сполука 182),
 1-[2-(3-бензилоксипропокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 183),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси]ацетамід (сполука 184),
 2-(2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}етил)ізоіндол-1,3-діон (сполука 185),
 2-(3-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}пропіл)ізоіндол-1,3-діон (сполука 186),
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-метилацетамід (сполука 187),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 188),
 1-(3-циклопропілметокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 189),
 1-(2-алілокси-3-бут-3-енілокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 190),
 1-(3-бут-3-енілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 191),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-пропоксифеніл)етанон (сполука 192),
 1-(3-алілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 193),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2,4-диметокси-3-(4-метилпент-3-енілокси)феніл]етанон (сполука 194),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3-(2-гідроксіетокси)-2,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 195),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 196),
 1-(3-бензилокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 197),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-пент-2-енілоксифеніл)етанон (сполука 198),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2,4-диметокси-3-(2-метоксіетокси)феніл]етанон (сполука 199),
 1-(3-бут-2-енілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 200),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-проп-2-енілоксифеніл)етанон (сполука 201),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-оксо-2-піролідін-1-ілетокси)феніл]етанон (сполука 202),
 N-бензил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід (сполука 203),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетокси)феніл]етанон (сполука 204),

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-ізопропоксипропіл)ацетамід (сполука 227),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-фуран-2-ілметилацетамід (сполука 228),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-піридин-2-ілметилацетамід (сполука 229),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-піридин-3-ілметилацетамід (сполука 230),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-феноксиетил)ацетамід (сполука 231),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-піридин-4-ілметилацетамід (сполука 232),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(4-етилбензил)ацетамід (сполука 233),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-(3,5-дифторбензил)ацетамід (сполука 234),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2,3-дифторбензил)ацетамід (сполука 235),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-піридин-2-ілетил)ацетамід (сполука 236),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-метилбензил)ацетамід (сполука 237),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-фторбензил)ацетамід (сполука 238),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-метилбензил)ацетамід (сполука 239),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(4-метилбензил)ацетамід (сполука 240),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-фенетилацетамід (сполука 241),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-піридин-4-ілетил)ацетамід (сполука 242),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-фенілпропіл)ацетамід (сполука 243),
N-(2-хлорбензил)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід (сполука 244),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-піперидин-1-ілетил)ацетамід (сполука 245),
N-(3-хлорбензил)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід (сполука 246),
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-морфолін-4-ілетил)ацетамід (сполука 247).

N-(4-хлорбензил)-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 248),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(2-піридин-3-ілетил)ацетамід (сполука 249),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(2-піролідин-1-ілетил)ацетамід (сполука 250),
 N-(2-ацетиламіноетил)-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 251),
 (R)-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід (сполука 252),
 (S)-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід (сполука 253),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-тіофен-2-ілметилацетамід (сполука 254),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]ацетамід (сполука 255),
 (2R)-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(2-гідроксіндан-1-іл)ацетамід (сполука 256),
 N-циклогептилметил-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 257),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]ацетамід (сполука 258),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(4-диметиламінобутил)ацетамід (сполука 259),
 1-(3-циклопентилокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 260),
 1-(3-циклопропілметокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 261),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон (сполука 262),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-4-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 263),
 1-[2-(5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол-2-ілметоксі)-3-етокси-4-метоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 264),
 бензиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2-етокси-3-метоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 265),
 1-(3-алілокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 266),
 2-[2-алілокси-6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-3-метоксифеноксиметил]бензонітрил (сполука 267),
 1-(3-алілокси-4-метокси-2-фенетилоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 268),
 1-[3-алілокси-2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-4-метоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 269),
 N-бензил-2-[6-[2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 270),

2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 271),
 2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-[2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 272),
 2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-[2-(1-оксипіридин-4-іл)етокси]феніл)етанон (сполука 274),
 2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 275),
 4-(2-[6-[2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]етил)бензонітрил (сполука 276),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-4-ілетокси)феніл]етанон (сполука 277),
 4-(2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]етил)бензонітрил (сполука 278),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-2-ілетокси)феніл]етанон (сполука 279),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-3-ілетокси)феніл]етанон (сполука 280),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(4-метансульфінілфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 281),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(4-метансульфонілфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 282),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(1-фенілпропокси)феніл]етанон (сполука 283),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-фенілпропокси)феніл]етанон (сполука 284),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(1-метил-2-фенілетокси)феніл]етанон (сполука 285),
 2-[6-[2-(6-хлорпіразин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 286),
 2-[6-[2-(3-бромпіразин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 287),
 2-[6-[2-(2,6-дихлорфеніл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 288),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-піридин-4-ілацетил)фенікси]-N-пропілацетамід (сполука 289),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-хінолін-4-ілацетил)феноксі]-N-пропілацетамід (сполука 290),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-піразин-2-ілацетил)феноксі]-N-пропілацетамід (сполука 291),
 2-[6-[2-(3-бромпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 292),
 2-[6-[2-(3,5-дибромпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 293),
 2-[6-[2-(6-хлорпіримідин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 294),
 2-[6-[2-(4-хлорпіридин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 295),
 2-[6-[2-(2-хлорпіридин-3-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 296),

- 2-{2,3-диметокси-6-[2-(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]феноксид-N-пропілацетамід (сполука 297),
 2-{6-[2-(2-ціанопіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксид-N-пропілацетамід (сполука 298),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-піридазин-3-ілацетил)феноксид-N-пропілацетамід (сполука 299),
 2-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон (сполука 300),
 2-(2-аміно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон (сполука 301),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(4-етокси-3-метокси-2-фенетиллоксифеніл)етанон (сполука 302),
 {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксид}оцтова кислота (сполука 504),
 метиловий ефір 2-трет-бутоксикарбонілметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (сполука 506a),
 метиловий ефір 2-карбоксиметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (сполука 506b),
 метиловий ефір 3,4-диметокси-2-пропілкарбамоїлметоксибензойної кислоти (сполука 506c) або
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксид-N-етилацетамід (сполука 305),
 і її фармацевтично прийнятні і фізіологічно розщеплювані складні ефіри, фармацевтично прийнятні солі, гідрати, N-оксиди або сольвати.
 20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування в терапії.
 21. Сполука за будь-яким з пп. 1-19 для застосування в лікуванні шкірних захворювань.
 22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-19 разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом або фармацевтично прийнятним носієм (носіями).
 23. Фармацевтична композиція за п. 22 разом з однією або більше іншими терапевтично активними сполуками.
 24. Застосування сполуки відповідно до формули I



- у якій X_1 , X_2 , X_3 , X_4 і X_5 незалежно один від одного позначають -CH- або N;
 або X_3 , X_4 і X_5 незалежно один від одного позначають -CH- або N, і X_1 і X_2 незалежно один від одного позначають C і є частиною додаткового 6-членного ароматичного кільця;
 у якій R_1 позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксialкіл або алкілкарбоніл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше од-

наковими або різними замісниками, вибраними з R_4 ; або R_1 позначає водень;
 R_2 позначає алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксialкіл, гетероциклоалкеніл, алкіларил, арилалкіл, алкілалкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або алкоксialкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 ; або R_2 позначає водень або $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$;
 R_3 позначає алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксialкіл, гетероциклоалкеніл, алкіларил, арилалкіл, алкілалкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або алкоксialкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_6 ; або R_3 позначає водень, $-CH_2-C(O)$ -гетероциклоалкіл або $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$;
 R_4 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, оксо, алкокси, гідрокси або галогеналкіл;
 R_5 позначає алкіларил, карбокси, алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамоїл, гідроксialкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксialкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, гідрокси, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_7 ; або R_5 позначає водень, оксо, галоген, ціано або нітро;
 R_6 позначає алкіларил, карбокси, алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамоїл, гідроксialкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксialкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніл, гідрокси, алкілкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 ; або R_6 позначає водень, оксо, галоген, ціано або нітро;
 R_7 позначає алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкіл, алкілтіо, гетероциклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, гетероарил, арилокси, алкоксикарбоніл, гідроксialкіл, аміно, гідрокси або карбокси; кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} ; або R_7 позначає водень, галоген або оксо;
 R_8 позначає алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкіл, алкілтіо, алкілсульфоніл, алкілсульфініл, гетероциклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, гетероарил, арилокси, алкоксикарбоніл, гідроксialкіл, аміно, гідрокси або карбокси; кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} ; або R_8 позначає водень, галоген або оксо;
 R_9 позначає водень, алкіл, галогеналкіл або гідроксialкіл;
 R_{10} позначає водень, алкіл, оксо, гідрокси, галоген, карбокси, аміно, алкокси, галогеналкіл або гідроксialкіл;
 R_{11} позначає один або більше однакових або різних замісників, вибраних з водню, галогену, ціано,

аміно, алкілу, метилсульфінілу, метилсульфонілу, аміно, ціано або алкокси;

R_{12} позначає алкіларил, арилалкіл, карбокси, алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамоїл, гідроксіалкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксіалкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, гідрокси, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 ; або R_{12} позначає водень; за умови, що R_1 , R_2 і R_3 не можуть одночасно бути метилом;

за умови, що, коли R_2 і R_3 обидва позначають водень, R_1 не може бути метилом або воднем;

і її фармацевтично прийнятних і фізіологічно розщеплюваних складних ефірів, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, N-оксидів або сольватів в одержанні лікарського засобу для профілактики, лікування або полегшення шкірних захворювань або станів або гострих або хронічних порушень, пов'язаних зі шкірними ранами.

25. Застосування за п. 24, у якому шкірне захворювання або стан вибрано із групи, що складається з проліферативних і запальних порушень шкіри,

псоріазу, раку, запалення епідермісу, алопеції, атрофії шкіри, індукованої стероїдами атрофії шкіри, старіння шкіри, фотоіндукованого старіння шкіри, вугрів, дерматиту, atopічного дерматиту, себорейного дерматиту, контактного дерматиту, кропивниці, сверблячки й екземи.

26. Спосіб профілактики, лікування або полегшення шкірних захворювань або станів або гострих або хронічних порушень, пов'язаних зі шкірними ранами, що включає введення людині, що страждає щонайменше одним із зазначених захворювань, ефективної кількості однієї або більше сполук за будь-яким з пп. 1-19, у випадку потреби разом з фармацевтично прийнятним носієм або одним або більше ексципієнтами, у випадку потреби в комбінації з іншими терапевтично активними сполуками.

27. Спосіб за п. 26, у якому шкірне захворювання або стан вибрано із групи, що складається з проліферативних і запальних порушень шкіри, псоріазу, раку, запалення епідермісу, алопеції, атрофії шкіри, індукованої стероїдами атрофії шкіри, старіння шкіри, фотоіндукованого старіння шкіри, вугрів, дерматиту, atopічного дерматиту, себорейного дерматиту, контактного дерматиту, кропивниці, сверблячки й екземи.

Цей винахід стосується нових заміщених метилфенілетанонів і їх похідних, способів їх одержання, зазначених сполук для застосування в терапії, фармацевтичних композицій, що включають зазначені сполуки, способів лікування захворювань з використанням зазначених сполук і застосування зазначених сполук для одержання лікарських засобів.

Фосфодіестерази являють собою ферменти, що каталізують гідроліз циклічного АМФ і/або циклічного ГМФ у клітинах до 5-АМФ і 5-ГМФ, відповідно, а також вони є критичними у відношенні клітинної регуляції рівнів цАМФ або цГМФ. З 11 фосфодіестераз, ідентифікованих на сьогоднішній день, фосфодіестерази (PDE) 4, PDE7 і PDE8 є виборчими у відношенні цАМФ. PDE4 є самим важливим модулятором цАМФ, що експресується в імунних і запальних клітинах, таких як нейтрофіли, макрофаги і Т-лімфоцити (Z. Huang and J. A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, pp. 3253-3262). Оскільки цАМФ є ключовим другим медіатором у модуляції запальних реакцій, було виявлено, що PDE4 регулює запальні реакції запальних клітин, модулюючи протизапальні цитокіни, такі як $TNF\alpha$, IL-2, IFN- γ , GM-CSF і LTB $_4$. Інгібування PDE4 стало тому привабливою мішенню для терапії запальних захворювань, таких як астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, хвороба Крона і т.д. (M. D. Houslay et al., *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, pp. 1503-1519). Оскільки пацієнти, що страждають atopічним дерматитом (АД), мають підвищену PDE-активність, PDE4-інгібування також представляється житте-

здатним підходом до лікування АД (*Journal of Investigative Dermatology* (1986), 87(3), 372-6). Сімейство генів PDE4 складається щонайменше з чотирьох генів, A, B, C і D, що мають високий ступінь гомології (V. Boswell Smith and D. Spina, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6(11), 2006, pp. 1136-1141). Чотири ізоформи PDE4 диференційовано експресуються в різних тканинах і типах клітин. Таким чином, PDE4B переважно експресується в моноцитах і нейтрофілах, але не експресується в корі і епітеліоцитах, у той час як PDE4D експресується в легені, корі, мозочку і Т-лімфоцитах (C. Kroegel and M. Foerster, *Exp. Opin. Investig. Drugs* 16(1), 2007, pp. 109-124). Повідомлялося, що інгібування PDE4D у мозку пов'язане з побічними ефектами, що спостерігаються при клінічному введенні інгібіторів PDE4, насамперед, з нудотою і блюванням, тоді як інгібування PDE4B пов'язане з протизапальними ефектами (B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, pp. 167-175). Однак вважається, що інгібітори PDE, розроблені на сьогоднішній день, є специфічними у відношенні кожної з чотирьох ізоформ PDE4. Численні інгібітори PDE4 були вивчені у відношенні їх терапевтичного ефекту на запальні захворювання, насамперед, астму і ХОЗЛ.

Перший з них, теофілін, є слабким, невиборчим інгібітором фосфодіестерази, використовуваним у лікуванні респіраторних захворювань, таких як астма і ХОЗЛ. Лікування теофіліном може, однак, приводити як до помірних, так і до важких побічних ефектів, наприклад, аритмії і судом, обмежуючи клінічну придатність теофіліну (Kroegel і Foerster, вище). Оскільки фосфодіестераза залишається привабливою мішенню для протизапа-

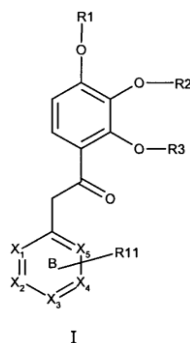
льної терапії, декілька інших, більш селективних інгібіторів PDE4 було розроблено і досліджено в клінічних умовах. Клінічна розробка багатьох з першого покоління інгібіторів PDE4, таких як роліпрам, була припинена внаслідок обмежувачих дозу побічних ефектів, насамперед, нудоти і блювання. Друге покоління інгібіторів PDE4 з очевидно менш вираженими побічними ефектами знаходиться в даний час на стадії клінічних випробувань (Houslay, вище). Інгібітори PDE-4, наприклад, розкриті в EP 0771794 і EP 0943613. У WO95/20578 і WO96/31476 розкриті структурно відмінні 4-заміщені-3,5-дихлорпіридини, що є інгібіторами цАМФ-фосфодіестерази. Існує постійна потреба в розробці нових інгібіторів PDE4, що мають більш сприятливе терапевтичне вікно, тобто менше побічних ефектів, зберігаючи їх терапевтичний проти-запальний ефект. Короткий огляд передклінічних і клінічних випробувань з використанням селективних інгібіторів PDE4, включаючи такі інгібітори, використовувані для лікування псоріазу, недавно був наведений у *Inflammation & Allergy: Drug Targets*, 2007, 6(1), 17-26.

Автори винаходу несподівано виявили, що нові сполуки згідно з даним винаходом показують виборчу PDE4-інгібуючу активність (маючи >10 разів зменшену активність проти PDE 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 або 11) і що вони можуть бути використані як терапевтичні засоби для лікування запальних алергійних захворювань, таких як бронхіальна астма, алергійний риніт і нефрит; аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона і системний червоний вовчак; захворювань центральної нервової системи, таких як депресія, амнезія і деменція; органопатії, асоційованої з ішемічним рефлюксом, викликаним серцевою недостатністю, інсультом і цереброваскулярними захворюваннями і т.п.; резистентного до інсуліну діабету; ран; СНІДу і т.п.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також бути використані для профілактики, лікування або полегшення різних захворювань, таких як шкірні захворювання або стани, такі як проліферативні і запальні порушення шкіри, і зокрема, псоріаз, запалення епідермісу, алопеція, атрофія шкіри, індукована стероїдами атрофія шкіри, старіння шкіри, фотоіндуковане старіння шкіри, вугрі, дерматит, atopічний дерматит, себореїчний дерматит, контактний дерматит, кропивниця, сверблячка й екзема.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також мати такі вигідні властивості, як низька цитотоксичність, знижене інгібування HERG, низька генотоксичність, зменшене подразнення шкіри, поліпшені властивості метаболічної стабільності і властивості метаболічного виведення, властивості шкірної доставки, характеристики системного експонування після шкірної доставки, які всі можуть зробити їх особливо придатними для використання як активних фармацевтичних інгредієнтів у сполуках лікарських засобів для лікування шкірних захворювань.

Відповідно, даний винахід стосується сполуки відповідно до формули I



у якій X_1 , X_2 , X_3 , X_4 і X_5 незалежно один від одного позначають -CH- або N;

або X_3 , X_4 і X_5 незалежно один від одного позначають -CH- або N, і X_1 і X_2 незалежно один від одного позначають C і є частиною додаткового 6-членного ароматичного кільця;

у якій R_1 позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксialкіл або алкілкарбоніл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_4 , або R_1 позначає водень;

R_2 позначає алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксialкіл, гетероциклоалкеніл, алкіларил, арилалкіл, алкілалкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або алкоксialкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 ; або R_2 позначає водень або -CH₂-C(O)NR₉-R₁₂;

R_3 позначає алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксialкіл, гетероциклоалкеніл, алкіларил, арилалкіл, алкілалкоксикарбоніл, алкілкарбонілокси або алкоксialкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_6 ; або R_3 позначає водень, -CH₂-C(O)-гетероциклоалкіл або -CH₂-C(O)NR₉-R₁₂;

R_4 позначає водень, алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, оксо, алкокси, гідрокси або галогеналкіл;

R_5 позначає алкіларил, карбокси, алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамойл, гідроксialкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксialкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, гідрокси, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_7 ; або R_5 позначає водень, оксо, галоген, ціано або нітро;

R_6 позначає алкіларил, карбокси, алкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамойл, гідроксialкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксialкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, арилкарбоніл, гідрокси, алкілкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 ; або R_6 позначає водень, оксо, галоген, ціано або нітро;

R_7 позначає алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкіл, алкілтіо,

гетероциклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, гетероарил, арилокси, алкоксикарбоніл, гідроксіалкіл, аміно, гідрокси або карбокси; кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} ; або R_7 позначає водень, галоген або оксо;

R_8 позначає алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, алкініл, алкокси, галогеналкіл, алкілтіо, алкілсульфоніл, алкілсульфініл, гетероциклоалкеніл, гетероциклоалкіл, арил, алкілкарбоніл, гетероарил, арилокси, алкоксикарбоніл, гідроксіалкіл, аміно, гідрокси або карбокси; кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} ; або R_8 позначає водень, галоген або оксо;

R_9 позначає водень, алкіл, галогеналкіл або гідроксіалкіл;

R_{10} позначає водень, алкіл, оксо, гідрокси, галоген, карбокси, аміно, алкокси, галогеналкіл або гідроксіалкіл;

R_{11} позначає один або більше однакових або різних замісників, вибраних з водню, галогену, ціано, аміно, алкілу, метилсульфінілу, метилсульфонілу, аміно, ціано або алкокси;

R_{12} позначає алкіларил, арилалкіл, карбокси, алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкеніл, карбамоїл, гідроксіалкіл, арилокси, алкоксикарбонілокси, алкоксикарбоніл, алкокси, алкоксіалкіл, арил, гетероциклічне кільце, амінокарбоніл, алкілтіо, алкілкарбоніламіно, гідрокси, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкілкарбонілокси або аміно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 ; або R_{12} позначає водень;

за умови, що R_1 , R_2 і R_3 не можуть одночасно бути метилом;

за умови, що, коли R_2 і R_3 , обидва позначають водень, R_1 не може бути метилом або воднем;

за умови, що, коли R_1 позначає метил або водень, R_2 позначає метил і R_3 позначає водень, тоді кільце В не може бути фенілом;

і до її фармацевтично прийнятних і фізіологічно розщеплюваних складних ефірів, фармацевтично прийнятним солям, гідратам, N-оксидам або сольватам.

В іншому аспекті винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку загальної формули I, як визначено тут, разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом або фармацевтично прийнятною основою (основами), у випадку потреби разом з одним або більше іншими терапевтично активними сполуками.

У ще одному аспекті винахід стосується застосування сполуки відповідно до формули I, як визначено тут, і її фармацевтично прийнятних і фізіологічно розщеплюваних складних ефірів, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, N-оксидів або сольватів, для одержання лікарського засобу для профілактики, лікування або полегшення шкірних захворювань або станів, або гострих або хронічних порушень, пов'язаних зі шкірними ранами.

У ще одному аспекті винахід стосується способу профілактики, лікування або полегшення шкірних захворювань або станів, або гострих або

хронічних порушень, пов'язаних зі шкірними ранами, що включає введення людині, що страждає щонайменше одним із зазначених захворювань, ефективної кількості однієї або більше сполук формули I, як визначено тут, і її фармацевтично прийнятних і фізіологічно розщеплюваних складних ефірів, фармацевтично прийнятних солей, гідратів, N-оксидів або сольватів; у випадку потреби разом з фармацевтично прийнятним носієм або одним або більше ексципієнтами, у випадку потреби в комбінації з іншими терапевтично активними сполуками.

У ще одному аспекті даний винахід стосується способу одержання сполуки загальної формули I, що включає спосіб, описаної в будь-якому місці даної заявки, такий як спосіб а), b), c), d), або такий як будь-який з загальних способів або процедур, описаних у прикладах або прикладах одержання, і у випадку потреби додаткову обробку одержаної сполуки з одержанням сполуки загальної формули I, як визначено в будь-якому місці даного опису.

Термін "вуглеводневий радикал" означає радикал, що містить тільки атоми водню і вуглецю, він може містити один або більше подвійних і/або потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків, і він може включати циклічні групи в комбінації з розгалуженими або лінійними групами. Зазначений вуглеводень включає 1-20 атомів вуглецю, і переважно включає 1-12, наприклад, 1-6, наприклад, 1-4, наприклад, 1-3, наприклад, 1-2 атоми вуглецю. Термін включає алкіл, алкеніл, циклоалкіл, циклоалкеніл, алкініл і арил, як зазначено нижче.

Термін "арил" означає радикал з ароматичних карбоциклічних кілець, що включають 6-20 атомів вуглецю, наприклад, 6-14 атомів вуглецю, переважно 6-10 атомів вуглецю, зокрема, 5- або 6-членних кілець, включаючи конденсовані карбоциклічні кільця щонайменше з одним ароматичним кільцем, таким як феніл, нафтил, інденіл і інданіл.

Термін "гетероарил" означає радикали з гетероциклічних ароматичних кілець, що включають 1-6 гетероатомів (вибраних з O, S і N) і 1-20 атомів вуглецю, наприклад, 1-5 гетероатомів і 1-10 атомів вуглецю, наприклад, 1-5 гетероатомів і 1-6 атомів вуглецю, наприклад, 1-5 гетероатомів і 1-3 атомів вуглецю, зокрема, 5- або 6-членних кілець з 1-4 гетероатомами, вибраними з O, S і N, включаючи конденсовані біциклічні кільця з 1-4 гетероатомами, і де щонайменше одне кільце є ароматичним, наприклад, піридил, хіноліл, ізохіноліл, індоліл, тіадіазоліл, оксодіазоліл, тетразоліл, фураніл, піридил, тіазоліл, бензооксазоліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тієніл, піразиніл, ізотіазоліл, бензімідазоліл і бензофураніл.

У даному контексті термін "алкіл" означає радикал, одержаний у результаті видалення одного атома водню вуглеводню. Зазначений алкіл включає 1-20, переважно 1-12, наприклад, 1-6, наприклад, 1-4 або, наприклад, 1-3 атома вуглецю. Термін включає підкласи нормального алкілу (н-алкіл), вторинного і третинного алкілу, такого як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, вторбутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил і ізогексил.

Термін "циклоалкіл" означає насичений циклоалкановий радикал, що включає 3-20 атомів вуглецю, переважно 3-10 атомів вуглецю, зокрема, 3-8 атомів вуглецю, наприклад, 3-6 атомів вуглецю, включаючи конденсовані біциклічні кільця, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Термін "гетероциклоалкіл" означає циклоалкановий радикал, як описано вище, у якій один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомами, що включає 1-20 атомів вуглецю, наприклад, 2-5 або 2-4 атоми вуглецю, що також включає 1-6 гетероатомів, переважно 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з O, N або S, наприклад, піперидиніл, піролідиніл, морфолініл, [1,3]діоксоланіл і [1,3]діоксоліл, або що включає конденсовані біциклічні кільця з 1-4 гетероатомами, причому щонайменше одне кільце включає гетероатом, і причому інше кільце може, наприклад, бути карбоциклічним кільцем, наприклад, ізоіндолілом.

Термін "алкеніл" означає моно-, ди-, три-, тетра- або пентаненасичений вуглеводневий радикал, що включає 2-10 атомів вуглецю, зокрема, 2-6 атомів вуглецю, наприклад, 2-4 атоми вуглецю, наприклад, етиніл, пропеніл (аліл), метилбутеніл, бутеніл, пентеніл або гексеніл.

Термін "циклоалкеніл" означає моно-, ди-, три- або тетраненасичені неароматичні циклічні вуглеводневі радикали, що включають 3-20 атомів вуглецю, що включають конденсовані біциклічні кільця, що звичайно включають 3-10 атомів вуглецю, наприклад, 3, 4 або 6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл.

Термін "гетероциклоалкеніл" означає циклоалкенівий радикал, як описано вище, у якому один або більше атомів вуглецю замінені гетероатомами, що включає 1-20 атомів вуглецю, наприклад, 2-4 атоми вуглецю, що також включає 1-6 гетероатомів, переважно 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з O, N або S, що включає конденсовані біциклічні кільця з 1-4 гетероатомами, причому щонайменше одне кільце включає гетероатом, і причому інше кільце може, наприклад, бути карбоциклічним кільцем, наприклад, дигідрофуранілом або 2,5-дигідро-1H-піроліл.

Термін "алкініл" означає вуглеводневий радикал, що включає 1-5 потрійних зв'язків C-C і 2-20 атомів вуглецю, що звичайно включає 2-10 атомів вуглецю, зокрема, 2-6 атомів вуглецю, наприклад, 2-4 атоми вуглецю, наприклад, етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл або гексиніл.

Термін "галоген" означає замісник з 7-ої головної групи періодичної таблиці, такої як фтор, хлор і бром.

Термін "галогеналкіл" означає алкільну групу, як визначено вище, заміщену одним або більше атомами галогену, як визначено вище, наприклад, фтором або хлором, таким як дифторметил або трифторметил.

Термін "алкокси" означає радикал формули $-OR'$, у якому R' позначає алкіл, як визначено вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, бутокси і т.д.

Термін "гідроксіалкіл" означає алкільну групу, як визначено вище, заміщену одним або більше гідрокси, наприклад, гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл.

Термін "аміно" означає радикал формули $-NR''_2$, у якому кожен R'' незалежно позначає водень або вуглеводневий радикал, як зазначено вище, наприклад, $-NH_2$, диметиламіно, $-NHMe$, $-NHEt$, трет-бутиламіно.

Термін "алкілтіо" означає радикал формули $-SR'$, у якій R' позначає алкіл, як визначено вище, наприклад, $-SMe$.

Термін "алкоксикарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-O-R'$, у якій R' позначає алкіл, як визначено вище, наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, н-пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і т.д.

Термін "амінокарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-NR''_2$, у якій кожен R'' має значення, визначене вище.

Термін "алкілкарбоніламіно" означає радикал формули $-NR''-C(O)-R'$, у якій R' позначає алкіл, як визначено вище, і кожен R'' має значення, визначене вище.

Термін "алкілкарбоніл" означає радикал формули $-C(O)-R'$, у якій R' позначає алкіл, як визначено вище, наприклад, ацетил.

Термін "алкілкарбонілокси" означає радикал формули $-O-C(O)-R'$, у якій R' позначає алкіл, як визначено вище.

Термін "алкоксикарбонілокси" означає радикал формули $-O-C(O)-O-R'$, у якій R' позначає алкіл, як визначено вище.

Термін "гетероциклічне кільце" включає визначення гетероарил, гетероциклоалкіл і гетероциклоалкеніл, як визначено вище, включаючи ановані кільцеві системи один з одним або з циклічними вуглеводнями, наприклад, 2,5-тетрагідробензо(b)діоксоцин, 2,3,5,8-тетрагідро[1,4]діоксоцин, 5,8-дигідро[1,4]діоксоцин, 2,3-дигідро-1H-ізоіндол.

Термін "алкіларил" означає арильний радикал, як визначено вище, що заміщений алкільним радикалом, як визначено вище, наприклад, толіл (=толоіл), етилбензол і т.д.

Термін "арилалкіл" означає алкільний радикал, як визначено вище, що заміщений арильним радикалом, як визначено вище, наприклад, бензил, фенілетил, нафтилметил і т.д.

Термін "алкоксіалкіл" означає алкільний радикал, як визначено вище, що заміщений алкоксикарбонілом, як визначено вище, тобто $-R'-O-R'$, причому кожен R' позначає алкілі, однакові або різні, як зазначено вище, наприклад, метоксиметил, етоксиметил.

Термін "арилокси" означає $-O-R''$, де R'' є арилом, як позначено вище, наприклад, фенокси.

Термін "арилкарбоніл" означає $-C(O)-R'''$, де R''' є арильним радикалом, як визначено вище, наприклад, бензоїлом, нафтилкарбонілом.

Термін "алкілалкоксикарбоніл" означає $-R'-C(O)-O-R'$, де кожен R' позначає алкілі, однакові або різні, як зазначено вище, наприклад, трет-бутоксикарбонілметил, метоксикарбонілметил.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає солі, які одержуються реакцією сполуки формули I із придатною неорганічною або органічною кислотою, такою як хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, азотна, фосфорна, мурашина, оцтова, 2,2-дихлороцтова, адипінова, аскорбінова, L-аспарагінова, L-глутамінова, галактарова, молочна, малеїнова, L-яблучна, фталева, лимонна, пропіонова, бензойна, глутарова, глюконова, D-глюкуронова, метансульфонова, саліцилова, бурштинова, малінова, винна, бензолсульфонова, етан-1,2-дисульфонова, 2-гідроксіетансульфонова кислота, толуолсульфонова, сульфамова або фумарова кислота. Фармацевтично прийнятні солі сполук формули I можуть також бути одержані взаємодією з придатною основою, такою як гідроксид натрію, гідроксид калію, гідроксид магнію, гідроксид кальцію, гідроксид срібла, аміак і т.п., або придатними нетоксичними амінами, такими як (нижчі) алкіламіни, наприклад, триетиламін, гідроксі(нижчі)алкіламіни, наприклад, 2-гідроксіетиламін, біс-(2-гідроксіетил)амін, циклоалкіламіни, наприклад, дициклогексиламін, або бензиламіни, наприклад, N,N'-дибензилетилендіамін і дибензиламін, або L-аргінін або L-лізин. Солі, одержані взаємодією з придатною основою, включають, але не обмежені ними, солі натрію, солі холіну, солі 2-(диметиламіно)етанолу, солі 4-(2-гідроксіетил)морфоліну, солі L-лізину, солі N-(2-гідроксіетил)піролідину, солі етаноламіну, солі калію, солі тетрабутиламонію, солі бензилтриметиламонію, солі цетилтриметиламонію, солі тетраметиламонію, солі тетрапропіламонію, солі трис(гідроксиметил)амінометану, солі N-метил-D-глюкаміну, солі срібла, солі бензетонію і солі триетаноламіну.

Термін "сольват" означає молекулу, утворену взаємодією між сполукою, наприклад, сполукою формули I, і розчинником, наприклад, спиртом, гліцерином або водою, причому зазначені молекули знаходяться у твердій формі. Якщо розчинником є вода, зазначену молекулу називають гідратом.

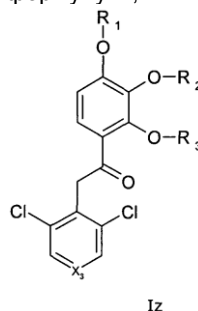
Сполуки за винаходом, що включають вільні гідроксильні групи або вільні групи карбонової кислоти, можуть також існувати у формі фармацевтично прийнятних, складних ефірів, що розщеплюються фізіологічно, і також включені в рамки даного винаходу. Такі фармацевтично прийнятні складні ефіри переважно являють собою похідні складного ефіру проліків, такі як преобертів в результаті сольволізу або розщеплення у фізіологічних умовах у відповідні сполуки за винаходом, що включають вільні гідроксильні групи або вільні групи карбонової кислоти, відповідно, наприклад, які гідролізуються *in vivo*.

Варіанти здійснення даного винаходу

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу кільце В являє собою піридил, піразиніл, хіноліл, піримідиніл або піридазиніл, у випадку потреби заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з фтору, хлору, бром, ціано, метокси, $-NH_2$ або C_1 -аміно.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу кільце В, у випадку потреби заміщене R_{11} , являє собою 2-(6-хлорпіразиніл), 2-піразиніл, 4-(3-бромпіридил), 4-(3,5-дибромпіридил), 4-(6-хлорпіримідиніл), 2-(4-хлорпіридил), 3-(2-хлорпіридил), 4-(2-метоксіпіридил), 4-(2-ціанопіридил), 3-піридазиніл, 4-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридил), 4-(2-аміно-3,5-дихлорпіридил), 4-(3,5-дихлорпіридил), 2-(3-бромпіразиніл), 4-піридил, 4-хіноліл або 4-(3,5-дихлор-1-оксіпіридил).

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу формула I являє собою загальну формулу Iz,



у якій X_3 позначає $-CH-$ або N, і в якій R_1 , R_2 і R_3 мають значення, визначені в будь-якому місці даного опису.

В одному або більше переважних варіантах здійснення даного винаходу R_1 позначає алкіл, алкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксіалкіл або алкілкарбоніл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_4 , і/або

R_2 позначає алкіл, циклоалкіл, алкеніл, циклоалкеніл, алкініл, галогеналкіл, гідроксіалкіл, гетероциклоалкеніл, алкіларил, алкілалкоксикарбоніл, арилалкіл, алкілкарбонілокси або алкоксіалкіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 ; або R_2 позначає $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$.

В одному або більше переважних варіантах здійснення даного винаходу R_1 позначає метил або етил.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_2 позначає C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкеніл, C_1 - C_6 алкоксі- C_1 - C_6 алкіл, гідроксі- C_1 - C_6 алкіл, галоген- C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкініл, C_1 - C_6 циклоалкіл, C_1 - C_6 алкіл- C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_6 алкіл- C_1 - C_6 алкоксикарбоніл або C_1 - C_6 алкілкарбонілокси, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 .

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_2 позначає метил, етил, пропіл, трет-бутоксикарбонілметил, аліл, диформетил, етилбензол, метилбензол, бутеніл, гідроксіетил, етилфеніл, толіл, пентеніл, метоксіетил, бутиніл, пропініл, циклопентил, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_5 .

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_2 позначає циклопропіл, метилциклопропіл, циклопентил, метил, етил, пропіл або аліл, кожний з яких може бути заміщений одним

або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з гідрокси, фтору або алкокси.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_3 позначає метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гідроксietил, гексил, бутеніл, пентеніл, аліл, бутиніл, метилбензол, етилбензол, толіл, толуол, пропілбензол, метилнафтил, етилнафтил, метилкарбонілметокси, метилкарбонілетокси, метоксietил, метоксипропіл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_6 , кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 , або R_3 позначає водень, $-CH_2-C(O)-$ гетероциклоалкіл або $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_3 позначає метил, етил, пропіл або аліл, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з гідрокси, фтору або алкокси.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_5 позначає метил, трет-бутоксид, етиніл, циклопропіл, пропеніл, феніл, бутеніл, пропініл, етилгідроксид, етиніл, аліл, етил або метокси, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_7 , або R_5 позначає водень, оксо, хлор, фтор або гідроксид.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_6 позначає етиніл, метил, трет-бутоксид, ізоксазоліл, метокси, пропініл, бутеніл, феніл, піридил, бензоксазоліл, тiazоліл, [1,3,4]тіадіазоліл, [1,2,4]оксадіазоліл, 2,3-дигідрот-1Н-ізоіндоліл, етокси, тіофеніл, пропіл, етил, бутіл, пентил, аліл, ізопропокси, ізопропіл, нафтил, циклогексил, гідроксид, циклопентил, фенокси, толіл, толуол, бензоіл, карбонілнафталін, етилбензол, хінолініл, $-NH_2$, етоксикарбоніл, метоксикарбоніл, карбамоіл, ізоіндол, метиламін, піролідил, морфолініл, метилсульфоніл, метилсульфініл, бутиламін, пропіламін, етиламін, циклогептил, гідроксietил, гідроксипропіл, інданіл або етоксietил, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_8 , або R_6 позначає водень, оксо, фтор, хлор або ціано.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_8 позначає метил, етил, пропіл, бутіл, феніл, циклопропіл, етокси, метокси, аліл, етиніл, етоксикарбоніл, гідроксид, нафтил, циклогексил, метоксикарбоніл, фенокси, ізопропокси, $-NH_2$, метиламін, піролідініл, морфолініл, метилсульфоніл, метилсульфініл, циклогептил, циклопентил, гідроксиметил, гідроксietил, диметиламіно, фураніл, піридил, толіл, піперидиніл, ацетил, тіофеніл, циклогептил, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з R_{10} , або R_8 позначає водень, оксо, хлор, бром, фтор, ціано або трифторметил.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_9 позначає водень, метил або етил.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_{10} позначає водень, оксо, метил, гідроксид, фтор, ціано, хлор або метокси.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_2 позначає метил.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_1 і R_2 , обидва позначають метил.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_1 і R_3 позначають метил і/або дифторметил.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_3 позначає $-CH_2-C(O)NH-R_{12}$, $-CH_2-C(O)NH$ -гетероциклоалкіл, $-CH_2CH_2$ -феніл- R_6 або $-CH_2$ -феніл- R_6 .

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_2 і/або R_3 позначає $-CH_2COOH$, метил, водень, аліл, етил, трет-бутоксикарбонілметил, дифторметил, 3-метил-5-метилізоксазол, 2-метоксietан, 2-бутин, 2-метил-2-бутен, 2-фенілетан, бензил, 2-метил-1,3-бензоксазол, 4-метил-2-метилтіазол, 2-метил-5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол, 3-метил[1,2,4]оксадіазол, етилацетат, 4-хлорбензил, 5-хлор-2-метилтіофен, феноксietан, (4-метилфеніл)етан, 3-фенілпропан, (3-метоксифеніл)етан, (4-метоксифеніл)етан, (3-бромфеніл)етан, (2-метоксифеніл)етан, (4-фторфеніл)етан, (2-фторфеніл)етан, (3,4-диметоксифеніл)етан, бензилацетат, ізопропілацетат, метиловий ефір 3-метилбензойної кислоти, 3-метилбутан, 1-гексил, бут-1-ен, пент-1-ен, 1-пропіл, 1-бутіл, 2-метилпропан, етиловий ефір масляної кислоти, 4-метилбензил, 3-хлорбензил, пропоксибензол, 1-(4-метоксифеніл)етанон, 4-метилбензонітрил, 2-метилнафталін, 1-пентил, метилциклогексан, 3-метилбензонітрил, 1-етокси-4-хлорбензол, 2-етилбутан, 2-гідроксietан, метиловий ефір 4-метилбензойної кислоти, 1-нафталін-2-ілетанон, 2,5-диметоксифенілетанон, 1-п-толілетанон, 4-фторбензил, 2-фторбензил, 5-трифторметилбензил, 5-трифторметоксибензил, 3-фтор-5-трифторметилбензил, 1-(2-метоксифеніл)етанон, 1-(2,4-диметилфеніл)етанон, 4-хлорбензил, 2-дифторметоксибензил, 4-ізопропілбензил, 2-фтор-6-трифторметилбензил, 2,3-дифтор-4-метилбензил, 2-метилбензил, 3-метилбензил, пент-2-ен, 6-метил-2-метилхінолін, 2-хлорбензил, 3-метоксибензил, 4-метоксибензил, (3-хлорфеніл)етан, 5-метилгексан, етилциклогексан, етиловий ефір пентанової кислоти, (пропоксиметил)бензол, ацетамід, 2-етилізоіндол-1,3-діон, 2-пропілізоіндол-1,3-діон, N-метилацетамід, метилциклопропан, бут-1-ен, 4-ілбут-1-ен, 2-метилпент-2-ен, етанол, бензил, пент-2-ен, 2-метоксietан, бут-2-ин, пропін, ацетат, 1-піролідін-1-ілетанон, N-бензилацетамід, 1-морфолін-4-ілетанон, N-фенілацетамід, N-метил-N-фенілацетамід, N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід, N-н-пропілацетамід, N-етилацетамід, N-ізопропілацетамід, N-бутилацетамід, N-циклопентилацетамід, N-(3-метилбутил)ацетамід, N-(4-метоксибензил)ацетамід, N-(2,2-диметилпропіл)ацетамід, N-циклогексилацетамід, N-(3-метоксибензил)ацетамід, N-

циклогептилацетамід, N-(2-метоксибензил)ацетамід, N-циклогексилметилацетамід, N-(2-гідроксietил)ацетамід, N-(1-фенілетил)ацетамід, N-(3-гідроксипропіл)ацетамід, N-(2-метоксietил)ацетамід, N-(2-диметиламіноетил)ацетамід, N-(3-диметиламінопропіл)ацетамід, N-(1-фенілетил)ацетамід, N-(3-ізопропоксипропіл)ацетамід, N-фуран-2-ілметилацетамід, N-піридин-2-ілметилацетамід, N-піридин-3-ілметилацетамід, N-(2-феноксietил)ацетамід, N-піридин-4-ілметилацетамід, N-(4-етилбензил)ацетамід, N-(3,5-дифторбензил)ацетамід, N-(2,3-дифторбензил)ацетамід, N-(2-піридин-2-ілетил)ацетамід, N-(2-метилбензил)ацетамід, N-(3-фторбензил)ацетамід, N-(3-метилбензил)ацетамід, N-(4-метилбензил)ацетамід, N-фенетилацетамід, N-(2-піридин-4-ілетил)ацетамід, N-(3-фенілпропіл)ацетамід, N-(2-хлорбензил)ацетамід, N-(2-піперидин-1-ілетил)ацетамід, N-(3-хлорбензил)ацетамід, N-(2-морфолін-4-ілетил)ацетамід, N-(4-хлорбензил)ацетамід, N-(2-піридин-3-ілетил)ацетамід, N-(2-піролідин-1-ілетил)ацетамід, N-(2-ацетиламіноетил)ацетамід, (R)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід, (S)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)ацетамід, N-тіофен-2-ілметилацетамід, N-[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]ацетамід, N-(2-гідроксietил)-1-іл)ацетамід, N-циклогептилметилацетамід, N-[2-(2-гідроксietоксі)етил]ацетамід, N-(4-диметиламінобутил)ацетамід, циклопентан, циклопропілметил, етил, фенілетан, бензиловий ефір оцтової кислоти, 2-метилбензонітрил, (1-оксипіридин-4-іл)етан, (4-піридил)етан, (3-піридил)етан, (2-піридил)етан, (4-бензонітрил)етан, (4-етилсульфінілфеніл)етан, (4-метилсульфонілфеніл)етан, 1-фенілпропан, 2-фенілпропан або 1-метил-2-фенілетан.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_{12} позначає алкіл, циклоалкіл, гідроксialкіл, арил, ариалалкіл, алкілкарбоніламіно, кожний з яких може бути заміщений одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з алкілу, циклоалкілу, алкокси, гетероциклоалкілу, гетероарилу, арилокси, аміно, гідрокси, галогену, окси, кожний з яких може бути заміщений оксо або гідроксилом, або R_{12} позначає водень;

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_{12} позначає метил, етил, 1-пропіл або 2-пропіл, у випадку потреби заміщені одним або більше однаковими або різними замісниками, вибраними з фтору, хлору, броду або метилу; або R_{12} позначає водень.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки загальної формули I, у якій X_3 позначає CH_3 ; R_1 і R_2 , обидва позначають метил, і R_3 має значення, описане в будь-якому місці даного опису.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_1 і R_2 не можуть обидва бути воднем.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу R_2 і/або R_3 мають значення, як описано щодо будь-якої зі сполук, проілюстрованих у наступних далі прикладах.

Даний винахід включає усі варіанти здійснення, причому R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} і R_{12} комбінуються в будь-якій комбінації, як описано в будь-якому місці в даному описі.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу сполуки загальної структури I мають молекулярну масу нижче 800 Дальтонів, наприклад, нижче 750 Дальтонів, наприклад, нижче 700 Дальтонів або нижче 650, 600, 550 або 500 Дальтонів.

Зокрема, сполуки формули I могу бути вибрані з наступних сполук:

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 101),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-гідрокси-2,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 102),
1-(2-алілокси-3-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 103),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-діетокси-4-метоксифеніл)етанон (сполука 104),
трет-бутиловий ефір {2-трет-бутоксикарбонілметокси-6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-3-метоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 105),
1-(2,3-біс-алілокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 106),
1-(2,3-біс-диформетокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 107),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(5-метилізоксазол-3-ілметокси)феніл]етанон (сполука 108),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метоксietоксифеніл)етанон (сполука 109),
1-(2-бут-2-инілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 110),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбут-2-енілокси)феніл]етанон (сполука 111),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетиллоксифеніл)етанон (сполука 112),
1-(2-бензилокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 113),
1-(2-алілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 114),
1-[2-(бензоксазол-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 115),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метилтіазол-4-ілметокси)феніл]етанон (сполука 116),
1-[2-(5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 117),
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-([1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)феніл]етанон (сполука 118),
етилловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 119),

1-[2-[2-(4-хлорфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 120),

1-[2-(5-хлортіофен-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 121),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-феноксіетокси)феніл]етанон (сполука 122),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-п-толілетокси)феніл]етанон (сполука 123),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-фенілпропокси)феніл]етанон (сполука 124),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(3-метоксифеніл)етокси]феніл]етанон (сполука 125),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(4-метоксифеніл)етокси]феніл]етанон (сполука 126),

1-[2-[2-(3-бромфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 127),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(2-метоксифеніл)етокси]феніл]етанон (сполука 128),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 129),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(2-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 130),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(3,4-диметоксифеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 131),

бензиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 132),

ізопропіловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 133),

метиловий ефір 3-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензойної кислоти (сполука 134),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбутоксифеніл)етанон (сполука 135),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гексилокси-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 136),

1-(2-бут-3-енілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 137),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-пент-4-енілоксифеніл]етанон (сполука 138),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-пропоксифеніл]етанон (сполука 139),

1-(2-бутоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 140),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-ізобутоксифеніл)етанон (сполука 141),

етиловий ефір 4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксифеніл]масляної кислоти (сполука 142),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(4-метилбензилокси)феніл]етанон (сполука 143),

1-[2-(3-хлорбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 144),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-феноксипропокси)феніл]етанон (сполука 145),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетокси]феніл]етанон (сполука 146),

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил (сполука 147),

4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил (сполука 148),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(нафталін-2-ілметокси)феніл]етанон (сполука 149),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пентилоксифеніл)етанон (сполука 150),

1-(2-циклогексилметокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 151),

3-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил (сполука 152),

1-[2-[2-(4-хлорфеноксифеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 153),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-етилбутоксифеніл)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 154),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-гідроксіетокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 155),

метиловий ефір 4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензойної кислоти (сполука 156),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-нафталін-2-іл-2-оксоетокси)феніл]етанон (сполука 157),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксоетокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 158),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-оксо-2-п-толілетокси)феніл]етанон (сполука 159),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-фторбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 160),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-фторбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 161),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-трифторметилбензилокси)феніл]етанон (сполука 162),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-трифторметоксибензилокси)феніл]етанон (сполука 163),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(3-фтор-5-трифторметилбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 164),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(2-метоксифеніл)-2-оксоетокси]феніл]етанон (сполука 165),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(2,4-диметилфеніл)-2-оксоетокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 166),

1-[2-(4-хлорбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 167),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-дифторметоксибензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 168),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-ізопропілбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 169),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-фтор-6-трифторметилбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 170),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,3-дифтор-4-метилбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 171),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метилбензилокси)феніл]етанон (сполука 172),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбензилокси)феніл]етанон (сполука 173),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пент-2-енілоксифеніл)етанон (сполука 174),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метилхінолін-6-ілметокси)феніл]етанон (сполука 175),
 1-[2-(2-хлорбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 176),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метоксибензилокси)феніл]етанон (сполука 177),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(4-метоксибензилокси)феніл]етанон (сполука 178),
 1-[2-[2-(3-хлорфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 179),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(5-метилгексилокси)феніл]етанон (сполука 180),
 1-[2-(2-циклогексилетокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 181),
 етиловий ефір 5-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]пентанової кислоти (сполука 182),
 1-[2-(3-бензилоксипропокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 183),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 184),
 2-[2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]етил]ізоіндол-1,3-діон (сполука 185),
 2-(3-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]пропіл]ізоіндол-1,3-діон (сполука 186),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-метилацетамід (сполука 187),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 188),
 1-(3-циклопропілметокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 189),
 1-(2-алілокси-3-бут-3-енілокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 190),
 1-(3-бут-3-енілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 191),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-пропоксифеніл)етанон (сполука 192),
 1-(3-алілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 193),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2,4-диметокси-3-(4-метилпент-3-енілокси)феніл]етанон (сполука 194),

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3-(2-гідроксіетокси)-2,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 195),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 196),
 1-(3-бензилокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 197),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-пент-2-енілоксифеніл)етанон (сполука 198),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2,4-диметокси-3-(2-метоксіетокси)феніл]етанон (сполука 199),
 1-(3-бут-2-енілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 200),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-проп-2-енілоксифеніл)етанон (сполука 201),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-оксо-2-піролідін-1-ілетокси)феніл]етанон (сполука 202),
 N-бензил-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 203),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетокси)феніл]етанон (сполука 204),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-фенілацетамід (сполука 205),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-метил-N-фенілацетамід (сполука 206),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід (сполука 207),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-пропілацетамід (сполука 208),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-ізопропілацетамід (сполука 209),
 N-бутил-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 210),
 N-циклопентил-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 211),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(3-метилбутил)ацетамід (сполука 212),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(4-метоксибензил)ацетамід (сполука 213),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(2,2-диметилпропіл)ацетамід (сполука 214),
 N-циклогексил-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 215),
 2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]-N-(3-метоксибензил)ацетамід (сполука 216),
 N-циклогептил-2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі]ацетамід (сполука 217),

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(4-диметиламінобутил)ацетамід (сполука 259),

1-(3-циклопентилокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 260),
 1-(3-циклопропілметокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 261),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон (сполука 262),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-4-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 263),
 1-[2-(5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол-2-ілметокси)-3-етокси-4-метоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 264),
 бензиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2-етокси-3-метоксифеноксі}оцтової кислоти (сполука 265),
 1-(3-алілокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 266),
 2-{2-алілокси-6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-3-метоксифеноксиметил}бензонітрил (сполука 267),
 1-(3-алілокси-4-метокси-2-фенетилоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 268),
 1-(3-алілокси-2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (сполука 269),
 N-бензил-2-{6-[2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}ацетамід (сполука 270),
 2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 271),
 2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 272),
 2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-[2-(1-оксипіридин-4-іл)етокси]феніл)етанон (сполука 274),
 2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 275),
 4-(2-{6-[2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}етил)бензонітрил (сполука 276),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-4-ілетокси)феніл]етанон (сполука 277),
 4-(2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}етил)бензонітрил (сполука 278),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-2-ілетокси)феніл]етанон (сполука 279),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-3-ілетокси)феніл]етанон (сполука 280),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-метансульфінілфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 281),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-метансульфонілфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл)етанон (сполука 282),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(1-фенілпропокси)феніл]етанон (сполука 283),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-фенілпропокси)феніл]етанон (сполука 284),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(1-метил-2-фенілетокси)феніл]етанон (сполука 285),

2-{6-[2-(6-хлорпіразин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 286),
 2-{6-[2-(3-бромпіразин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 287),
 2-{6-[2-(2,6-дихлорфеніл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 288),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-піридин-4-ілацетил)феноксі]-N-пропілацетамід (сполука 289),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-хінолін-4-ілацетил)феноксі]-N-пропілацетамід (сполука 290),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-піразин-2-ілацетил)феноксі]-N-пропілацетамід (сполука 291),
 2-{6-[2-(3-бромпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 292),
 2-{6-[2-(3,5-дибромпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 293),
 2-{6-[2-(6-хлорпіримідин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 294),
 2-{6-[2-(4-хлорпіридин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 295),
 2-{6-[2-(2-хлорпіридин-3-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 296),
 2-{2,3-диметокси-6-[2-(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]феноксі}-N-пропілацетамід (сполука 297),
 2-{6-[2-(2-ціанопіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-пропілацетамід (сполука 298),
 2-[2,3-диметокси-6-(2-піридазин-3-ілацетил)феноксі]-N-пропілацетамід (сполука 299),
 2-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-(4-фторфеніл)етокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 300),
 2-(2-аміно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-(4-фторфеніл)етокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон (сполука 301),
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(4-етокси-3-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон (сполука 302),
 {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтова кислота (сполука 504),
 метиловий ефір 2-трет-бутоксикарбонілметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (сполука 506a),
 метиловий ефір 2-карбоксиметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (сполука 506b),
 метиловий ефір 3,4-диметокси-2-пропілкарбамоїлметоксибензойної кислоти (сполука 506c) або
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}-N-етилацетамід (сполука 305),
 і їх фармацевтично прийнятних і фізіологічно розщеплюваних складних ефірів, фармацевтично

прийнятних солей, гідратів, N-оксидів або сольватів.

В одному переважному варіанті здійснення даного винаходу X_3 позначає N, і X_1, X_2, X_4 і X_5 позначають -CH-. В іншому варіанті здійснення X_1 позначає N, і X_2, X_3, X_4 і X_5 позначають -CH-. В іншому варіанті здійснення X_2 позначає N, і X_1, X_3, X_4 і X_5 позначають -CH-. В іншому варіанті здійснення X_4 позначає N, і X_1, X_2, X_3 і X_5 позначають -CH-, або X_5 позначає N, і X_1, X_2, X_3 і X_4 позначають -CH-. В іншому переважному варіанті здійснення X_1, X_2, X_3, X_4 і X_5 позначають -CH-. У ще одному варіанті здійснення X_1 і X_4 позначають N, і X_2, X_3 і X_5 позначають -CH-, або X_2 і X_5 позначають N і X_1, X_3 і X_4 представляють -CH-, або X_3 і X_5 позначають N і X_1, X_2 і X_4 позначають -CH-. В іншому варіанті здійснення X_1 і X_2 позначають N, і X_3, X_4 і X_5 позначають -CH-, або X_4 і X_5 позначають N і X_1, X_2 і X_3 позначають -CH-.

Придатні замісники R_{11} кільця В включають галогени, такі як хлор, бром або фтор, ціано, метокси, етокси, пропокси або алкіламіни, такі як трет-бутиламіни.

Замісники R_{11} кільця В можуть переважно бути приєднані в орто- (положення 2 і 6) і/або мета- (положення 3 і 5) положенні стосовно положення, у якому кільце В приєднане до метилфенілкетону.

В іншому варіанті здійснення, коли R_3 позначає водень, тоді один з X_1, X_2, X_3, X_4 або X_5 позначає азот.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу сполуки формули I, як визначено вище, можуть бути використані в терапії й особливо для лікування шкірних захворювань.

В одному або більше варіантах здійснення даного винаходу шкірне захворювання або стан вибраний із проліферативних і запальних порушень шкіри, псоріазу, раку, запалення епідермісу, алопеції, атрофії шкіри, індукованої стероїдами атрофії шкіри, старіння шкіри, фотоіндукованого старіння шкіри, вугрів, дерматиту, atopічного дерматиту, себорейного дерматиту, контактного дерматиту, кропивниці, сверблячки й екземи.

Сполуки формули I можуть бути одержані в кристалічній формі або безпосередньо концентрацією з органічного розчинника, або кристалізацією або перекристалізацією з органічного розчинника або суміші зазначеного розчинника і спільного розчинника, що може бути органічним або неорганічним, таким як вода. Кристали можуть бути виділені у власне кажучи вільній від розчинника формі або у вигляді сольвату, такого як гідрат. Винахід охоплює всі кристалічні форми, такі як поліморфи і псевдополіморфи, а також їх суміші.

Сполуки формули I можуть включати або не включати асиметрично заміщені (хіральні) атоми вуглецю, що дають початок існуванню ізомерних форм, наприклад, енантіомерів і можливо діастереомерів. Даний винахід стосується всіх таких ізомерів, як у чистій формі, так і у формі їх сумішей (наприклад, рацематів). Чисті стереоізомерні форми сполук і проміжних сполук за винаходом можуть бути одержані за допомогою процедур, відомих з рівня техніки. Різні ізомерні форми можуть бути розділені фізичними методами поділу, такими

як селективна кристалізація, і хроматографічними методиками, наприклад, рідинною хроматографією, з використанням хіральних стаціонарних фаз. Енантіомери можуть бути відділені один від одного селективною кристалізацією їх діастереомерних солей з оптично активними амінами, такими як І-ефедрин. Альтернативно, енантіомери можуть бути розділені хроматографічними методиками з використанням хіральних стаціонарних фаз. Зазначені чисті стереоізомерні форми можуть також бути одержані з відповідних чистих стереоізомерних форм придатних вихідних матеріалів, за умови, що реакція протікає стереоселективно або стереоспецифічно. Переважно, якщо бажаний визначений стереоізомер, зазначена сполука синтезують стереоселективними або стереоспецифічними способами одержання. У цих способах переважно використовувати хіральні чисті вихідні матеріали.

Сполуки згідно з даним винаходом, у випадку потреби в комбінації з іншими активними сполуками, імовірно, можуть бути використані для лікування шкірних захворювань або станів, або гострих або хронічних порушень, пов'язаних зі шкірними ранами, особливо для лікування проліферативних і запальних порушень шкіри, псоріазу, раку, запалення епідермісу, алопеції, атрофії шкіри, індукованої стероїдами атрофії шкіри, старіння шкіри, фотоіндукованого старіння шкіри, вугрів, дерматиту, atopічного дерматиту, себорейного дерматиту, контактного дерматиту, кропивниці, сверблячки й екземи.

Крім використання для лікування людини, сполуки згідно з даним винаходом можуть також бути використані у ветеринарії для лікування тварин, включаючи ссавців, таких як коні, рогата худоба, вівці, свині, собаки і кішки.

Для використання в терапії сполуки згідно з даним винаходом знаходяться звичайно у формі фармацевтичної композиції. Винахід тому стосується фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули I, у випадку потреби разом з одним або більше іншими терапевтично активними сполуками, разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, основою або носієм (носіями). Ексципієнт повинний бути "прийнятним" у тому змісті, що він повинний бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не бути шкідливим для реципієнта.

Переважно, активний інгредієнт становить від 0,05 до 99,9 ваг. % від маси сполуки.

У стандартній лікарській формі сполука може вводитися один або більше разів на день із додатними інтервалами, що завжди залежать, однак, від стану пацієнта, і відповідно до розпорядження, зробленого лікарем. Переважно, лікарська форма сполуки містить від 0,1 мг до 1000 мг, переважно від 1 мг до 100 мг, наприклад, 5-50 мг сполуки формули I.

Придатна доза сполуки за винаходом буде залежати, серед іншого, від віку і стану пацієнта, серйозності захворювання, що піддається лікуванню, і інших факторів, відомих практикуючому лікарю. Сполука може вводитися перорально, парентерально або топічно відповідно до різних схем

введення, наприклад, щодня або з інтервалами в тиждень. У цілому окрема доза знаходиться в діапазоні від 0,01 до 400 мг/кг маси тіла. Сполука може вводиться у формі болюса (тобто вся добова доза вводиться відразу), або в роздільних дозах два або більше разів на день.

У контексті топічного лікування може бути більш переважно звернутися до "одиниці використання", що позначає окрему дозу, що може бути введена пацієнту, і яка може бути легко оброблена й упакована, залишаючись фізично і хімічно стабільною разовою дозою, що включає або активну речовину як таку, або її суміш із твердими або рідкими фармацевтичними розріджувачами або носіями.

Термін "одиниця використання" у зв'язку з топічним використанням означає разову, тобто окрему дозу, що може бути топічно введена пацієнту в кількості на квадратний сантиметр інфікованої зони від 0,1 мг до 10 мг і переважно від 0,2 мг до 1 мг розглянутого активного інгредієнта.

Також передбачено, що при деяких режимах лікування може бути корисним введення з більш довгими інтервалами, наприклад, через день, раз на тиждень або навіть з більш довгими інтервалами.

Якщо лікування включає введення іншого терапевтично активної сполуки, рекомендується проконсультуватися з Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., J. G. Hardman and L. E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, у відношенні корисних дозувань зазначених сполук.

Введення сполуки згідно з даним винаходом з одним або більше іншими активними сполуками може бути одночасним або послідовним.

Склади включають, наприклад,клади у формі, придатній для перорального (включаючи уповільнене або розраховане вивільнення), ректального, парентерального (включаючи підшкірне, внутріочеревинне, внутрим'язове, внутрісуглобне і внутрішньовенне), черезшкірного, очного, топічного, носового або щічного введення.

Склади можуть бути представлені в стандартних лікарських формах і можуть бути одержані кожним зі способів, відомих в галузі фармації, наприклад, як розкрито в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ed ed., 2005.

Усі способи включають стадію введення активного інгредієнта в комбінацію з носієм, що складає один або більше допоміжних інгредієнтів. Загалом, сполуки одержують, однорідно і тісно комбінуючи активний інгредієнт із рідким носієм або тонкодисперсним твердим носієм, або з ними обома, і потім, у випадку потреби, формуючи продукт у бажаний склад.

Склади згідно з даним винаходом, придатні для перорального введення, можуть бути у формі окремих одиниць, таких як капсули, пакетики, таблетки або таблетки для розсмоктування, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта; у формі порошку або гранул; у формі розчину або суспензії у водній рідині або неводній рідині, такий як етанол або гліцерин; або у формі емульсії типу "масло-в-воді" або емульсії

типу "вода-в-маслі". Такі масла можуть бути харчовими оліями, такими як, наприклад, бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісове масло. Придатні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні або натуральні камеді, такі як трагакант, альгінат, гуміарабік, декстран, карбоксиметилцелюлоза натрію, желатин, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, карбомери і полівінілпіролідон. Активні інгредієнти можуть також вводиться у формі болюсу, електуарію або мазі.

Таблетка може бути одержана пресуванням або формуванням активного інгредієнта, у випадку потреби, з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути одержані пресуванням, у придатному механізмі, активного інгредієнта (інгредієнтів) у сипучій формі, такий як порошок або гранули, у випадку потреби, у суміші зі зв'язуючим, таким як, наприклад, лактоза, глюкоза, крохмаль, желатин, гуміарабік, трагакант, альгінат натрію, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь, воски і т.п.; лубрикантом, таким як, наприклад, олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і т.п.; дезінтегратором, таким як, наприклад, крохмаль, метилцелюлоза, агар-агар, бентоніт, кроскармелоза натрію, гліколят крохмалю натрію, кросповідон і т.п., або диспергуючим агентом, таким як полісорбат 80. Формовані таблетки можуть бути одержані формуванням, у придатному механізмі, суміші порошкового активного інгредієнта і придатного носія, зволоженого інертним рідким розріджувачем.

Склади для ректального введення можуть бути у формі супозиторіїв, у яких склад згідно з даним винаходом змішаний з низькоплавким водорозчинними або нерозчинними твердими частинками, такими як олія какао, гідровані рослини олії, поліетиленгліколь або ефіри жирних кислот і поліетиленгліколів, у той час як еліксири можуть бути одержані з використанням міристилпальмітату.

Склади, придатні для парентерального введення, переважно включають стерильний масляний або водний препарат активних інгредієнтів, що є переважно ізотонічним із кров'ю реципієнта, наприклад, ізотонічний сольовий розчин, ізотонічний розчин глюкози або буферний розчин. Склад може переважно стерилізуватися, наприклад, фільтрацією через затримуючий бактерії фільтр, додаванням до складу стерилізуючого агента, опроміненням складу або нагріванням складу. Ліпосомальніклади, як розкрито, наприклад, у Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.9, 1994, є також придатними для парентерального введення.

Альтернативно, сполуки формули I можуть бути представлені у формі стерильного твердого препарату, наприклад, висушеного сублімацією порошку, що легко розчиняється в стерильному розчиннику безпосередньо перед використанням.

Трансдермальніклади можуть бути у формі пластиру або пов'язки.

Придатне очне введення складів може бути здійснене у формі стерильного водного препарату активних інгредієнтів, що можуть бути в мікрористалічній формі, наприклад, у формі водної мікрористалічної суспензії. Ліпосомальні склади або біорозкладавані полімерні системи, наприклад, як розкрито в Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989, можуть також використовуватися для очного введення активного інгредієнта.

Склади, придатні для топічного або очного введення, включають рідкі або напіврідкі препарати, такі як лініменти, лосьйони, гелі, аплікації, емульсії типу масло-в-воді або вода-в-маслі, такі як креми, мазі або пастки; або розчини або суспензії, такі як краплі. Композиції для очного лікування можуть переважно додатково містити циклодекстрини.

Для топічного введення сполука формули I може звичайно бути присутньою у кількості від 0,01 до 20 ваг. % від маси композиції, наприклад, від 0,1% до приблизно 10%, але може також бути присутньою у кількості до приблизно 50% від маси композиції.

Склади, придатні для носового або щічного введення, включають порошок, самовиштовхувачі і розпорошувачі склади, такі як аерозолі і пультверизатори. Такі склади розкриті більш докладно, наприклад, у Modern Pharmaceuticals, 2nd ed., G. S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), page 427-432, Marcel Dekker, New York; Modern Pharmaceuticals, 3rd ed., G. S. Banker and C.T. Rhodes (Eds.), page 618-619 and 718-721, Marcel Dekker, New York and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick and J. C. Boylan (Eds), page 191-221, Marcel Dekker, New York.

На додаток до перерахованих вище інгредієнтів, склади сполуки формули I можуть включати один або більше додаткових інгредієнтів, таких як розріджувачі, буфери, ароматизуючі речовини, барвники, поверхнево-активні речовини, згущуючі агенти, консерванти, наприклад, метилгідроксибензоат (включаючи антиоксиданти), емульгатори і т.п.

Коли активний інгредієнт вводять у формі солей з фармацевтично прийнятними нетоксичними кислотами або основами, переважні солі є, наприклад, легко водорозчинними або малорозчинними у воді, щоб одержати особливу і придатну швидкість абсорбції.

Фармацевтична композиція може додатково включати один або більше інших активних компонентів, традиційно використовуваних у лікуванні шкірного захворювання або станів, наприклад, вибраних із групи, що складається з проліферативних і запальних порушень шкіри, псоріазу, раку, запалення епідермісу, алопеції, атрофії шкіри, індукованої стероїдами атрофії шкіри, старіння шкіри, фотоіндукованого старіння шкіри, вугрів, дерматиту, atopічного дерматиту, себорейного дерматиту, контактного дерматиту, кропивниці, сверблячки й екземи.

Приклади таких додаткових активних компонентів можуть, наприклад, бути вибрані з групи, що складається з глюкокортикоїдів, вітаміну D і

аналогів вітаміну D, антигістамінів, антагоністів тромбоцитактивуючого фактора (PAF), антихолінергічних засобів, метилксантинів, β-адренергічних агентів, інгібіторів COX-2, саліцилатів, індометацину, флуфенамату, напроксену, тімегадину, солей золота, пеніциламіну, що знижують холестерин у сироватці засобів, ретиноїдів, солей цинку і саліцилазосульфамідину.

СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані множиною способів, відомих фахівцю в галузі синтезу. Сполуки формули I можуть, наприклад, бути одержані з використанням реакцій і методик, описаних нижче, разом зі способами, відомими з рівня техніки в галузі синтетичної органічної хімії, або їх варіацій, що будуть очевидні для фахівця. Переважні способи включають, але не обмежені ними, описані нижче. Реакції проводять у розчинниках, що відповідають використовуваним реагентам і матеріалам і придатних для проведення перетворень. Крім того, варто розуміти, що в способах синтезу, описаних нижче, усі запропоновані умови реакції, включаючи вибір розчинника, атмосфери реакції, температури реакції, тривалість експерименту і процедур дослідження, вибирають таким чином, щоб вони були стандартними для цієї реакції, як буде легко зрозуміло фахівцю. Не всі сполуки, що стосуються даного класу, можуть бути сумісні з деякими з умов реакції, необхідних у деяких з описаних способів. Такі обмеження у відношенні замісників, що є сумісними з умовами реакції, будуть очевидні для фахівця в даній галузі, і можуть використовуватися альтернативні способи. Сполуки згідно з даним винаходом або будь-яка проміжна сполука можуть бути очищені, якщо це потрібно, з використанням стандартних методів, відомих фахівцю в галузі органічного синтезу, наприклад, способів, описаних у "Purification of Laboratory Chemicals", 5th ed. 2003. Вихідні матеріали є відомими або комерційно доступними сполуками, або вони можуть бути одержані звичайними способами синтезу, відомими фахівцю.

ЗАГАЛЬНІ ПРОЦЕДУРИ, ПРИКЛАДИ ОДЕРЖАННЯ І ПРИКЛАДИ

Спектри ¹H ядерного магнітного резонансу (ЯМР) звичайно реєстрували при 300 МГц. Значення хімічного зрушення (δ, в м.ч.) вказані в зазначеному розчиннику щодо внутрішніх стандартів тетраметилсилану (δ = 0,00) або хлороформу (δ = 7,25). Значення мультиплету, як визначені (дублет (д), триплет (т), квартет (кв)), так і не визначені (м) наведені в приблизній середній точці, дається, якщо діапазон не зазначений. (ушир.с) вказує розширений синглет. Використовували органічні розчинники були звичайно безводними. Хроматографію здійснювали на силікагелі Merck 60 (0,040-0,063 мм). Позначені відносини розчинника стосуються відношення об'ємів, якщо не зазначене інше.

Використовують наступні аббревіатури:

ADDP	1,1-(азодикарбоніл)дипіперидин
AIBN	азобісізобутиронітрил
Ar-Me	арил-метил
DCE	дихлоретан

DCM	дихлорметан
ДМФА	N,N'-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
Et	етил
г	години
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафторфосфат
HetAr-Me	гетероарил-метил
л	літр
LDA	діізопропіламід літію
LiHMDS	гексаметилдисалазид літію
м	мілі
MCPBA	м-хлорпероксибензойна кислота
Me	метил
NBS	N-бромсукцинімід
NMP	1-метил-2-піролідон
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
rt	температура навколишнього середовища
RT	час утримання
TBAD	ди-трет-бутилазодикарбоксилат
ТФА	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
TIS	триетилсилан
об	обсяг

Препаративна ВЕРХ/МС

Препаративну ВЕРХ/МС здійснювали на Dionex APS-системі з двома препаративними насосами Shimadzu PP150 і мас-спектрометром Thermo MSQ Plus. Колонка: Waters XTerra C-18, 150×19 мм, 5 мкм; система розчинників: А=вода (0,1% мурашиної кислоти) і В=ацетонітрил (0,1% мурашиної кислоти); об'ємна швидкість потоку=18 мл/хв.; спосіб (10 хвилин): Спосіб лінійного градієнта від 10% В до 100% В через 6 хвилин і підтримання 100% В протягом ще 2 хвилин. Фракції збирали на основі іонних слідів релевантних іонів і сигналу PDA (240-400 нм).

Аналітична ВЕРХ/МС

Спосіб А:

Аналітичну ВЕРХ/МС здійснювали на Dionex APS-системі з аналітичним насосом Р680А і мас-спектрометром Thermo MSQ Plus. Колонка: Waters XTerra C-18, 150×4,6 мм, 5 мкм; система розчинників: А=вода (0,1% мурашиної кислоти) і В=ацетонітрил (0,1% мурашиної кислоти); об'ємна швидкість потоку=1,0 мл/хв.; спосіб (10 хвилин): Спосіб лінійного градієнта від 10% В до 100% В через 6,6 хвилини і підтримання 100% В протягом ще 1,5 хвилини.

Спосіб В:

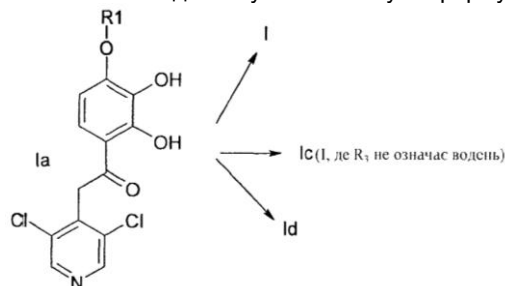
Аналітичну ВЕРХ/МС здійснювали на системі, що складається з ВЕРХ Waters 2795, мас-спектрометра Micromass ZQ, Waters 996 PDA. Колонка: Waters XTerra C-18, 50×3,0 мм, 5 мкм; система розчинників: А=вода:ацетонітрил 95:5 (0,05% мурашиної кислоти) і В=ацетонітрил (0,05% мурашиної кислоти); об'ємна швидкість потоку=1,0 мл/хв.; спосіб (8 хвилин): Спосіб лінійного градієнта від 10% В до 100% В через 6,0 хвилини і підтримання при 100% В протягом 1 хвилини.

Загальні способи і приклади

Сполуки за винаходом можуть, наприклад, бути одержані відповідно до наступних необмежувальним загальним способів і прикладів:

Спосіб а)

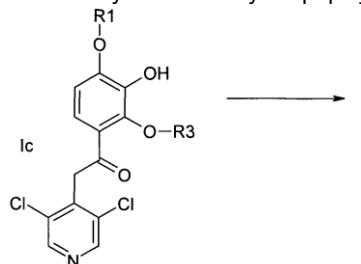
Моно- або діалкілювання сполук з формулою Ia



у якій R₁ має описане тут значення, придатні алкіл- або алкенілхлоридами, бромідами, йодідами, мезилатами або тозилатами в основних умовах (Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, Ed: T. Greene and P. G. Wuts, 3rd edition (1999), p 249-72), або придатними спиртами, наприклад, алкілспиртами, з використанням умов реакції Mitsunobu (див. Synthesis (1981), 1; Tet. Lett. (1993), 34, 1639-42 and Eur. J. Org. Chem. (2004), 2763-72), у придатному розчиннику, такому як ТГФ, бензол або ДМФА. Реакція може проходити в одну або стадію на двох послідовних стадіях.

Спосіб б)

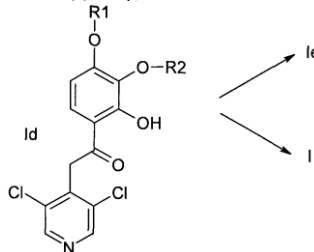
Алкілювання сполук з формулою Ic,



у якій R₁ і R₃ (R₃≠H) мають описані тут значення, алкіл-, алкеніл- або алкінілхлоридами, бромідами, йодідами, мезилатами або тозилатами в основних умовах або алкілспиртами з використанням умов реакції Mitsunobu у придатному розчиннику, такому як ТГФ, ацетон, бензол, толуол або ДМФА.

Спосіб с)

Алкілювання сполук з формулою Id (I, де R₃=водень),

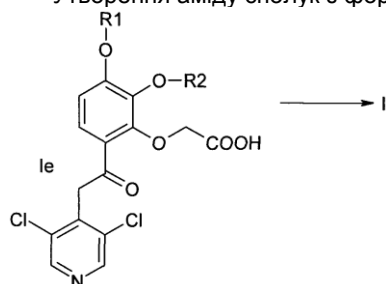


у якій R₁ і R₂ (R₂≠H) мають описані тут значення, алкіл-, алкеніл- або алкінілхлоридами, бромідами, йодідами, мезилатами або тозилатами в основних умовах або алкілспиртами з використанням умов реакції Mitsunobu у придатному розчин-

нику, такому як ТГФ, ацетон, бензол, толуол або ДМФА.

Спосіб d)

Утворення амідів сполук з формулою Ie,



у якій R_1 і R_2 мають описані тут значення, з первинними або вторинними амінами з використанням, наприклад, реактиву сполучення, такого як HATU (Carpino, L. A. J. Chem. Soc. (1993), 115, 4397), або будь-якого іншого стандартного реактиву пептидного сполучення (Larry Yet, Albany Molecular Research, Technical Reports Vo 4, number 1, p 1-7).

Вихідні матеріали формули Ia-Ie можуть бути одержані відповідно до стандартних процедур, відомих фахівцю. Наприклад, комерційно доступну 2,3,4-метоксibenзойну кислоту (Aldrich) етерифікують з Me у присутності придатної основи, такої як K_2CO_3 або Et_3N , у придатному розчиннику, такому як ДМФА, ТГФ або DCM, при температурах від температури навколишнього середовища до $100^\circ C$. Одержаний складний ефір потім конденсують з 3,5-дихлор-4-метилпіридином (наприклад, одержаним згідно J. Org. Chem. (1961), 26, 789-92, Heterocycles (2001), 55, 2075-84 або PCT9414742) у присутності придатної основи, такої як LDA або LiHMDS, у придатному розчиннику, такому як ТГФ, при температурах від мінус $78^\circ C$ до температури навколишнього середовища. Одержаний кетон піддають реакції видалення захисної групи або:

А) У присутності придатної кислоти, такої як HI або HBr, у придатному розчиннику, такому як AcOH, при температурах від 50 до $120^\circ C$, одержуючи сполуки формули Ia.

В) У присутності придатної кислоти Льюїса, такої як BCl_3 , BBr_3 або $AlCl_3$, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурах від 0° до температури навколишнього середовища, одержуючи сполуки формули Ib.

Деалкілювання сполук з формулою Ia алкенілхлоридами, бромідами, йодидами, мезилатами або тозилатами в присутності придатної основи, такої як K_2CO_3 або Et_3N , у придатному розчиннику, такому як ДМФА, NMP, ТГФ або DCM, при температурах від температури навколишнього середовища до $100^\circ C$ забезпечує одержання сполук формули Ib. Наступне видалення захисної групи сполук з формулою Ib у присутності придатної кислоти Льюїса, такої як BCl_3 , BBr_3 або $AlCl_3$, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурах від 0° до температури навколишнього середовища, з наступним переалкілюванням алкенілхлоридами, бромідами, йодидами, мезилатами або тозилатами в присутності придатної основи, такої як K_2CO_3 або Et_3N , у придатному розчиннику, такому як ДМФА, NMP, ТГФ або DCM, при

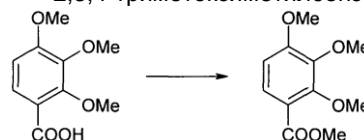
температурах від температури навколишнього середовища до $100^\circ C$ забезпечують одержання несиметричних сполук формули Ib.

Селективне моноалкілювання сполук з формулою Ia алкіл-, алкеніл- або алкінілбромідами або йодидами в присутності придатної основи, такої як K_2CO_3 , у придатному розчиннику, такому як ДМФА або NMP, при температурах від температури навколишнього середовища до $100^\circ C$ забезпечує одержання сполук формули Ic або Id.

Алкілювання сполук з формулою Id алкілхлор- або бромацетатом у присутності придатної основи, такої як K_2CO_3 , у придатному розчиннику, такому як ДМФА або NMP, при температурах від температури навколишнього середовища до $100^\circ C$ з наступним гідролізом ефіру карбонової кислоти в нормальних умовах (Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, Ed: T. Greene and P. G. Wuts, 3rd edition (1999), p 384-86), забезпечують одержання сполук формули Ie.

Приклад одержання 1 (сполука 501)

2,3,4-триметоксиметилбензоат

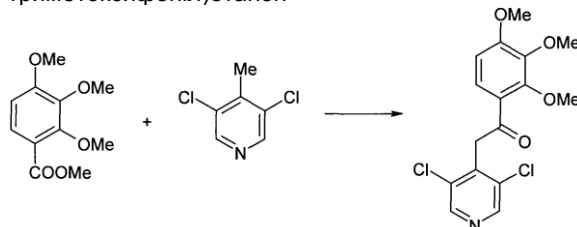


2,3,4-триметоксibenзойну кислоту (Aldrich) (20 м, 94 ммоль) розчиняли в сухому ДМФА (250 мл). Додавали K_2CO_3 (13 м, 94 ммоль) і Me (6,5 мл, 103,4 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при $50^\circ C$ протягом 5 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і додавали воду (250 мл). Додавали EtOAc (1 л) і органічну фазу промивали водою (3×500 мл) і нарешті NaCl (насич.). Органічну фазу промивали, висушували над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували у вакуумі. Повторно розчиняли в толуолі і випарювали. 2,3,4-триметоксиметилбензоат одержували у формі жовтуватої олії.

1H -NMP ($CDCl_3$) δ =7,60 (1H, д), 6,70 (1H, д), 3,99 (3H, с), 3,91 (3H, с), 3,89 (3H, с), 3,88 (3H, с). Вихід 21 м (99%).

Приклад одержання 2 (сполука 502)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3,4-триметоксифеніл)етанон



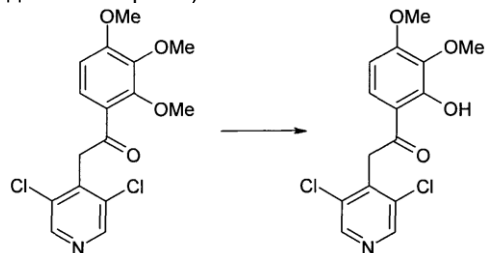
2,3,4-триметоксиметилбензоат прикладу одержання 1 (2,7 м, 10 ммоль) і 3,5-дихлор-4-метилпіридин (одержаний згідно описанам у літературі процедурам) розчиняли в сухому ТГФ (40 мл). Реакційну суміш охолоджували на льоді й обробляли, додаючи по краплях (протягом 5 хвилин) 1 М біс(триметилсиліл)амід літію (12 мл, 12 ммоль). Через 1,5 години при $0^\circ C$ реакцію зупиняли NH_4Cl (насич., 100 мл). Органічні продукти екстрагували EtOAc (2×100 мл), і об'єднані органічні фази промивали NaCl (насич., 100 мл). Органічну

фазу висушували над Na_2SO_4 , упарювали у вакуумі й очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт EtOAc у гептані як елюента. 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3,4-триметоксифеніл)етанон одержували у формі твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ =8,43 (2H, c), 7,55 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,61 (2H, c), 4,02 (3H, c), 3,87 (3H, c), 3,84 (3H, c). Вихід 2,3 м (65%).

Приклад 1 (сполука 101)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон

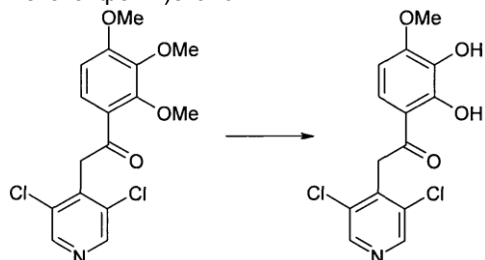


2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3,4-триметоксифеніл)етанон прикладу одержання 2 (20 м, 56 ммоль) розчиняли в DCM (75 мл) в атмосфері аргону. BCl_3 (95 мл 1 М розчину в DCM) повільно додавали при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Повільно додавали воду (50 мл) з наступним додаванням EtOH (200 мл). Білий осад відфільтровували і перекристалізовували з EtOH . 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон одержували у формі твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ =11,92 (1H, c), 8,54 (2H, c), 7,68 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,67 (2H, c), 3,98 (3H, c), 3,90 (3H, c). Вихід 14,2 м (74%)

Приклад одержання 3 (сполука 503)

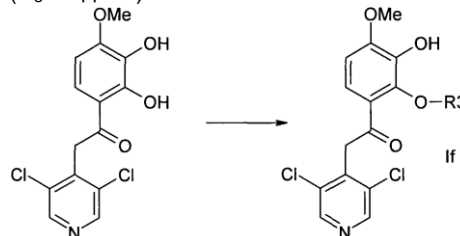
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3,4-триметоксифеніл)етанон прикладу одержання 2 (1,25 м, 3,5 ммоль) розчиняли в AcOH (100%, 9,25 мл) в атмосфері аргону. Додавали HI (55-58%, 4,55 мл), і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища й упарювали у вакуумі. Повільно додавали NaHCO_3 (насич., 150 мл), потім NaCl (насич., 50 мл). Органічні продукти екстрагували EtOAc (4×100 мл). Об'єднані органічні фази промивали двічі NaCl (насич., 100 мл), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 100 мл), висушували над Na_2SO_4 і упарювали у вакуумі. 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон одержували у формі твердої речовини коричневого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ =11,88 (1H, c), 8,54 (2H, c), 7,51 (1H, d), 6,60 (1H, d), 5,62 (1H, ушир.с), 4,67 (2H, c), 4,00 (3H, c). Вихід 0,935 м (81%).

Загальна процедура для одержання сполук з формулою If, у якій R_3 має визначені тут значення ($\text{R}_3 \neq \text{водень}$):



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон (0,1 ммоль) прикладу одержання 3 розчиняли в сухому ДМФА (0,75 мл). Додавали K_2CO_3 (0,1 ммоль), потім 0,1 ммоль алкілброміду або йодиду. Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 18 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища додавали воду (1 мл), і органічні продукти екстрагували EtOAc (3×1 мл). Об'єднані органічні фази промивали NaCl (насич., 1 мл) і потім висушували над Na_2SO_4 . Чисті сполуки одержували, повторно розчиняючи реакційну суміш у ДМСО з наступним очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 2 (сполука 102)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-гідрокси-2,4-диметоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 342,1 (MH⁺); RT=3,34 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: метилйодид

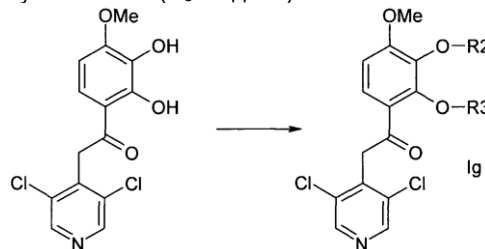
Приклад 3 (сполука 103)

1-(2-алілокси-3-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 368,2 (MH⁺); RT=3,81 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: алілбромід

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Ig, у якій $\text{R}_2=\text{R}_3$ і вони мають визначені тут значення ($\text{R}_3 \neq \text{водень}$):



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон (0,1 ммоль) прикладу одержання 3 розчиняли в сухому ДМФА (0,75 мл). Додавали K_2CO_3 (0,2 ммоль), потім 0,2 ммоль алкілхлориду, броміду або йодиду. У випадку алкілхлоридів додавали додатковий KI (0,05 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 18 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища, додавали воду (1 мл), і органічні продукти екстрагували EtOAc (3×1 мл). Об'єднані органічні фази промивали NaCl (на-

сич., 1 мл) і потім висушували над Na_2SO_4 . Чисті сполуки одержували, повторно розчиняючи реакційну суміш у ДМСО з наступним очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 4 (сполука 104)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-діетокси-4-метоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 384,1 (МН+); RT=4,69 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: етилідодид

Приклад 5 (сполука 105)

трет-бутиловий ефір {2-трет-бутоксикарбонілметокси-6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-3-метоксифеноксі}оцтової кислоти

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 554,3 (МН-); RT=5,39 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: трет-бутилбромацетат

Приклад 6 (сполука 106)

1-(2,3-біс-алілокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 408,2 (МН+); RT=4,94 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: алілбромід

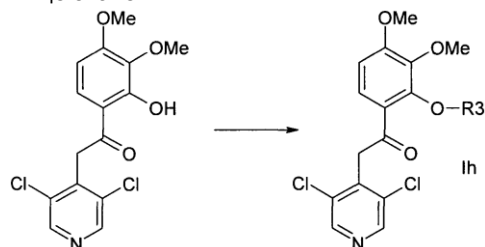
Приклад 107 (сполука 107)

1-(2,3-біс-диформетокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 428,1 (МН+); RT=4,23 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: натрій хлордифторацетат. Нагрівання до 100°C протягом 30 хвилин.

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Ih, у якій R_3 ($\text{R}_3 \neq \text{водень}$) має визначені вище значення:



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-метоксифеніл)етанон (0,035 ммоль) прикладу 1 розчиняли в сухому ДМСО (0,25 мл). Додавали водний розчин K_2CO_3 (0,025 мл 2 М), потім 0,053 ммоль алкілхлориду, броміду або йодиду, розчиненого в 0,025 мл ДМСО. Реакційну суміш залишали при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин. Чисті сполуки одержували очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 108 (сполука 108)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(5-метилізоксазол-3-ілметокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 437,1 (МН+); RT=4,01 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 3-хлорметил-5-метилізоксазол

Приклад 109 (сполука 109)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метоксіетокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 400,1 (МН+); RT=3,90 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-метоксіетан

Приклад 110 (сполука 110)

1-(2-бут-2-инілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 394,1 (МН+); RT=4,30 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-бутин

Приклад 111 (сполука 111)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбут-2-енілокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 410,1 (МН+); RT=4,83 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-метил-2-бутен

Приклад 112 (сполука 112)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетиллоксифеніл)етанон

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ =8,48 (2H, c), 7,61 (1H, d), 7,31-7,08 (5H, m), 6,75 (1H, d), 4,50-4,46 (4H, m), 3,92 (3H, c), 3,77 (3H, c), 3,18 (2H, t).

Алкілгалогенід: 1-бром-2-фенілетан

Приклад 113 (сполука 113)

1-(2-бензілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 432,1 (МН+); RT=4,70 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: бензилбромід

Приклад 114 (сполука 114)

1-(2-алілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 382 (МН+); RT=4,34 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: алілбромід

Приклад 115 (сполука 115)

1-[2-(бензоксазол-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 473 (МН+); RT=4,36 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 2-(хлорметил)-1,3-бензоксазол

Приклад 116 (сполука 116)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-метилтіазол-4-ілметокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 453 (МН+); RT=4,02 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 4-(хлорметил)-2-метилтіазол

Приклад 117 (сполука 117)

1-[2-(5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол-2-ілметокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 480,1 (МН+); RT=3,86 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 2-(хлорметил)-5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол

Приклад 118 (сполука 118)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-([1,2,4]оксадіазол-3-ілметокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 424 (МН+); RT=3,65 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 3-(хлорметил)-[1,2,4]оксадіазол

Приклад 119 (сполука 119)

етиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,48 (2H, c), 7,61 (1H, д), 6,76 (1H, д), 4,92 (1H, c), 4,79 (2H, c), 4,25 (2H, кв.), 3,93 (3H, c), 3,88 (3H, з), 1,27 (3H, т).

Алкілгалогенід: етилбромацетат

Приклад 120 (сполука 120)

1-{2-[2-(4-хлорфеніл)етокси]-3,4-

диметоксифеніл}-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,49 (2H, c), 7,61 (1H, д), 7,23-7,18 (4H, м), 6,75 (1H, д), 4,45 (2H, т), 4,37 (2H, c), 3,93 (3H, c), 3,77 (3H, c), 3,14 (2H, т).

Алкілгалогенід: 4-хлорбензилхлорид

Приклад 121 (сполука 121)

1-{2-[5-хлортіофен-2-ілметокси]-3,4-

диметоксифеніл}-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 474 (МН+); RT=5,01 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 5-хлор-2-(хлорметил)тіофен

Приклад 122 (сполука 122)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-феноксіетокси)феніл]етанон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,48 (2H, c), 7,65 (1H, д), 7,23 (2H, т), 6,92 (1H, т), 6,85 (2H, д), 6,76 (1H, д), 4,78 (2H, c), 4,69-4,63 (2H, м), 4,39-4,33 (2H, м), 3,94 (3H, c), 3,92 (3H, c).

Алкілгалогенід: 1-бром-2-феноксіетан

Приклад 123 (сполука 123)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-п-толілетокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 460 (МН+); RT=5,29 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(4-метилфеніл)етан

Приклад 124 (сполука 124)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-фенілпропокси)феніл]етанон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,49 (2H, c), 7,59 (1H, д), 7,22 (5H, м), 6,75 (1H, д), 4,69 (2H, c), 4,28 (2H, т), 3,93 (3H, c), 3,88 (3H, c), 2,85 (2H, т), 2,21 (2H, м).

Алкілгалогенід: 1-бром-3-фенілпропан

Приклад 125 (сполука 125)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-(3-метоксифеніл)етокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 476,2 (МН+); RT=4,86 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(3-метоксифеніл)етан

Приклад 126 (сполука 126)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-(4-метоксифеніл)етокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 476,2 (МН+); RT=4,84 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(4-метоксифеніл)етан

Приклад 127 (сполука 127)

1-{2-[2-(3-бромфеніл)етокси]-3,4-

диметоксифеніл}-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ=8,62 (2H, c), 7,54 (2H, м), 7,26 (3H, м), 6,97 (1H, д), 4,43 (2H, т), 4,36 (2H, c), 3,88 (3H, c), 3,70 (3H, c), 3,14 (2H, т).

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(3-бромфеніл)етан

Приклад 128 (сполука 128)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-(2-метоксифеніл)етокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 476,2 (МН+); RT=5,08 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(2-метоксифеніл)етан

Приклад 129 (сполука 129)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 464,3 (МН+);

RT=4,83 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(4-фторфеніл)етан

Приклад 130 (сполука 130)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(2-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 464,2 (МН+);

RT=4,99 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(2-фторфеніл)етан

Приклад 131 (сполука 131)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(3,4-

диметоксифеніл)етокси]-3,4-

диметоксифеніл}етанон

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ=8,60 (2H, c), 7,52 (1H, д), 6,95 (1H, д), 6,89 (1H, д), 6,81 (1H, д), 6,73 (1H, д), 4,43 (2H, т), 4,26 (2H, c), 3,88 (3H, c), 3,76 (3H, c), 3,68 (3H, c), 3,55 (3H, c), 3,06 (2H, т).

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(3,4-диметоксифеніл)етан

Приклад 132 (сполука 132)

бензиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 490,2 (МН+); RT=4,66 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: бензилбромацетат

Приклад 133 (сполука 133)

ізопропіловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 442,2 (МН+); RT=4,44 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: ізопропілбромацетат

Приклад 134 (сполука 134)

метиловий ефір 3-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензойної кислоти

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 489,9 (МН+); RT=8,14 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: метиловий ефір 3-хлорметилбензойної кислоти

Приклад 135 (сполука 135)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-метилбутоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 412 (МН+); RT=8,99 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-3-метилбутан

Приклад 136 (сполука 136)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гексилокси-3,4-диметоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 395,9 (МН+); RT=9,42 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бромгексан

Приклад 137 (сполука 137)

1-(2-бут-3-енілокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 395,9 (МН+); RT=8,27 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 4-бромбут-1-ен

Приклад 138 (сполука 138)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пент-4-енілоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 410 (МН+); RT=8,62 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 5-бромпент-1-ен

Приклад 139 (сполука 139)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пропоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 383,9 (МН+);
RT=8,34 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-йодпропан

Приклад 140 (сполука 140)

1-(2-бутокс-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 397,9 (МН+);
RT=8,72 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-йодбутан

Приклад 141 (сполука 141)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-ізобутокс-3,4-диметоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 397,9 (МН+);
RT=8,72 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-йод-2-метилпропан

Приклад 142 (сполука 142)

етиловий ефір 4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксид}масляної кислоти

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 456 (МН+); RT=7,89 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: етиловий ефір 4-броммасляної кислоти

Приклад 143 (сполука 143)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(4-метилбензилокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 445,9 (МН+);
RT=8,69 хв.; чистота (УФ)=97,1%

Алкілгалогенід: 4-метилбензилхлорид

Приклад 144 (сполука 144)

1-[2-(3-хлорбензилокси)-3,4-диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 465,9 (МН+);
RT=8,69 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 3-хлорбензилхлорид

Приклад 145 (сполука 145)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(3-феноксипропокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 476 (МН+); RT=8,59 хв.; чистота (УФ)=98,2%

Алкілгалогенід: (3-бромпропокси)бензол

Приклад 146 (сполука 146)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетокси]феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 490 (МН+); RT=7,74 хв.; чистота (УФ)=97,1%

Алкілгалогенід: 2-бром-1-(4-метоксифеніл)етанон

Приклад 147 (сполука 147)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 456,9 (МН+);
RT=7,81 хв.; чистота (УФ)=97,1%.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=8,60 (2H, c), 7,91 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,78 (1H, τ), 7,59 (1H, τ), 7,55 (1H, d), 7,02 (1H, d), 5,43 (2H, c), 4,50 (2H, c), 3,92 (3H, c), 3,81 (3H, c).

Алкілгалогенід: 2-хлорметилбензонітрил

Приклад 148 (сполука 148)

4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 456,9 (МН+);
RT=7,82 хв.; чистота (УФ)=98,5%

Алкілгалогенід: 4-хлорметилбензонітрил

Приклад 149 (сполука 149)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(нафталін-2-ілметокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 481,9 (МН+);
RT=8,86 хв.; чистота (УФ)=77,3%

Алкілгалогенід: 2-бромметилнафталін

Приклад 150 (сполука 150)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-пентилоксифеніл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 411,9 (МН+);
RT=9,06 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-йодпентан

Приклад 151 (сполука 151)

1-(2-циклогексилметокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 438 (МН+); RT=9,59 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: бромметилциклогексан

Приклад 152 (сполука 152)

3-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензонітрил

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 456,9 (МН+);
RT=7,81 хв.; чистота (УФ)=96,5%

Алкілгалогенід: 3-хлорметилбензонітрил

Приклад 153 (сполука 153)

1-{2-[2-(4-хлорфеноксид)етокси]-3,4-диметоксифеніл}-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 495,9 (МН+);
RT=8,56 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-(2-брометокси)-4-хлорбензол

Приклад 154 (сполука 154)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-етилбутокс)-3,4-диметоксифеніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 426 (МН+); RT=9,39 хв.; чистота (УФ)=92,5%

Алкілгалогенід: 1-йод-2-етилбутан

Приклад 155 (сполука 155)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-гідроксietокси)-3,4-диметоксифеніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 385,9 (МН+);
RT=6,22 хв.; (УФ) чистота=88,0%

Алкілгалогенід: 1-йод-2-гідроксietан

Приклад 156 (сполука 156)

метиловий ефір 4-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксиметил}бензойної кислоти

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 489,9 (МН+);
RT=8,17 хв.; чистота (УФ)=89,6%

Алкілгалогенід: метиловий ефір 4-хлорметилбензойної кислоти

Приклад 157 (сполука 157)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-нафталін-2-іл-2-оксоетокси)феніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 509,9 (МН+);
RT=8,41 хв.; чистота (УФ)=89,9%

Алкілгалогенід: 2-бром-1-нафталін-2-ілетанон

Приклад 158 (сполука 158)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,5-диметоксифеніл)-2-оксоетокси]-3,4-диметоксифеніл]етанон

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 519,9 (МН+);
RT=7,99 хв.; чистота (УФ)=95,7%

Алкілгалогенід: 2-бром-2,5-
диметоксибенілетанон
Приклад 159 (сполука 159)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
(2-оксо-2-п-толілетокси)беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 473,9 (МН+);
RT=8,11 хв.; чистота (УФ)=88,1%
Алкілгалогенід: 2-бром-1-п-толілетанон
Приклад 160 (сполука 160)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-
фторбензилокси)-3,4-диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 449,9 (МН+);
RT=8,32 хв.; чистота (УФ)=100%
Алкілгалогенід: 4-фторбензилхлорид
Приклад 161 (сполука 161)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-
фторбензилокси)-3,4-диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 449,9 (МН+);
RT=8,34 хв.; чистота (УФ)=95,7%
Алкілгалогенід: 2-фторбензилхлорид
Приклад 162 (сполука 162)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
(3-трифторметилбензилокси)беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 499,9 (МН+);
RT=8,61 хв.; чистота (УФ)=98,9%
Алкілгалогенід: 5-трифторметилбензилхлорид
Приклад 163 (сполука 163)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
(3-трифторметоксибензилокси)беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 515,9 (МН+);
RT=8,72 хв.; чистота (УФ)=98,9%
Алкілгалогенід: 5-
трифторметоксибензилхлорид
Приклад 164 (сполука 164)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(3-фтор-5-
трифторметилбензилокси)-3,4-
диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 558,9 (МН+);
RT=8,71 хв.; чистота (УФ)=98,9%
Алкілгалогенід: 3-фтор-5-
трифторметилбензилхлорид
Приклад 165 (сполука 165)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
[2-(2-метоксибеніл)-2-оксоетокси]беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 490 (МН+); RT=7,96
хв.; чистота (УФ)=95,8%
Алкілгалогенід: 2-бром-1-(2-
метоксибеніл)етанон
Приклад 166 (сполука 166)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,4-
диметилбеніл)-2-оксоетокси]-3,4-
диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 487,9 (МН+);
RT=8,49 хв.; чистота (УФ)=99,1%
Алкілгалогенід: 2-бром-1-(2,4-
диметилбеніл)етанон
Приклад 167 (сполука 167)
1-[2-(4-хлорбензилокси)-3,4-диметоксибеніл]-
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 465,9 (МН+);
RT=8,72 хв.; чистота (УФ)=98,5%
Алкілгалогенід: 4-хлорбензилхлорид
Приклад 168 (сполука 168)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-
дифторметоксибензилокси)-3,4-
диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 497,8 (МН+);
RT=8,19 хв.; чистота (УФ)=98,5%
Алкілгалогенід: 2-
дифторметоксибензилхлорид
Приклад 169 (сполука 169)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-
ізопропілбензилокси)-3,4-диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 474 (МН+); RT=9,21
хв.; чистота (УФ)=100%
Алкілгалогенід: 4-ізопропілбензилхлорид
Приклад 170 (сполука 170)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2-фтор-6-
трифторметилбензилокси)-3,4-
диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 517,9 (МН+);
RT=8,52 хв.; чистота (УФ)=98,9%
Алкілгалогенід: 2-фтор-6-
трифторметилбензилхлорид
Приклад 171 (сполука 171)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(2,3-дифтор-4-
метилбензилокси)-3,4-диметоксибеніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 481,9 (МН+);
RT=8,71 хв.; чистота (УФ)=98,6%
Алкілгалогенід: 2,3-дифтор-4-
метилбензилхлорид
Приклад 172 (сполука 172)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
(2-метилбензилокси)беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 445,9 (МН+);
RT=8,67 хв.; чистота (УФ)=98,5%
Алкілгалогенід: 2-метилбензилхлорид
Приклад 173 (сполука 173)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
(3-метилбензилокси)беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 446 (МН+); RT=8,69
хв.; чистота (УФ)=98,4%
Алкілгалогенід: 3-метилбензилхлорид
Приклад 174 (сполука 174)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-
пент-2-енілоксибеніл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 409,9 (МН+);
RT=8,67 хв.; чистота (УФ)=98,3%
Алкілгалогенід: 1-бромпент-2-ен
Приклад 175 (сполука 175)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
(2-метилхінолін-6-ілметокси)беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 497 (МН+); RT=5,27
хв.; чистота (УФ)=98,1%
Алкілгалогенід: 6-бромметил-2-метилхінолін
Приклад 176 (сполука 176)
1-[2-(2-хлорбензилокси)-3,4-диметоксибеніл]-
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 465,9 (МН+);
RT=8,71 хв.; чистота (УФ)=96,3%
Алкілгалогенід: 2-хлорбензилхлорид
Приклад 177 (сполука 177)
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-
(3-метоксибензилокси)беніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 461,9 (МН+);
RT=8,26 хв.; чистота (УФ)=96,3%
Алкілгалогенід: 3-метоксибензилхлорид
Приклад 178 (сполука 178)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(4-метоксибензилокси)феніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 461,9 (МН+);
RT=8,22 хв.; чистота (УФ)=77,9%

Алкілгалогенід: 4-метоксибензилхлорид

Приклад 179 (сполука 179)

1-[2-(2-(3-хлорфеніл)етокси)-3,4-

диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 479,9 (МН+);
RT=8,81 хв.; чистота (УФ)=98,6%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(3-хлорфеніл)етан

Приклад 180 (сполука 180)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(5-метилгексилокси)феніл]етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 440 (МН+); RT=9,69
хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-5-метилгексан

Приклад 181 (сполука 181)

1-[2-(2-циклогексилетокси)-3,4-

диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 452 (МН+); RT=9,92
хв.; чистота (УФ)=97,7%

Алкілгалогенід: (2-брометил)циклогексан

Приклад 182 (сполука 182)

етиловий ефір 5-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси]пентанової кислоти
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 470 (МН+); RT=8,11
хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: етиловий ефір 4-бромпентанової кислоти

Приклад 183 (сполука 183)

1-[2-(3-бензилоксипропокси)-3,4-

диметоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 490 (МН+); RT=8,64
хв.; чистота (УФ)=97,5%

Алкілгалогенід: (3-бромпропоксиметил)бензол

Приклад 184 (сполука 184)

2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси]ацетамід
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=8,64 (2H, c), 7,67-7,58
(2H, м), 7,37 (1H, ушир.с), 6,98 (1H, д), 4,79 (2H, c),
4,62 (2H, c), 3,90 (3H, c), 3,80 (3H, c).

Алкілгалогенід: 2-хлорацетамід

Приклад 185 (сполука 185)

2-(2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси]етил)ізоіндол-1,3-діон
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ=8,36 (2H, c), 7,74 (2H, м),
7,60 (3H, м), 6,75 (1H, д), 4,52 (2H, т), 4,48 (2H, c),
4,21 (2H, т), 3,91 (3H, c), 3,83 (3H, c).

Алкілгалогенід: 2-(2-брометил)ізоіндол-1,3-діон

Приклад 186 (сполука 186)

2-(3-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси]пропіл)ізоіндол-1,3-діон
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ=8,48 (2H, c), 7,81 (2H, м),
7,70 (2H, м), 7,59 (1H, д), 6,75 (1H, д), 4,67 (2H, c),
4,31 (2H, т), 3,96 (2H, т), 3,93 (3H, c), 3,89 (3H, c),
2,30 (2H, м).

Алкілгалогенід: 2-(3-бромпропіл)ізоіндол-1,3-діон

Приклад 187 (сполука 187)

2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси]-N-метилацетамід
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ=8,52 (2H, c), 7,75-7,64 (2H, м),
6,79 (1H, д), 4,67 (2H, c), 4,60 (2H, c), 3,96 (3H, c),
3,87 (3H, c), 2,86 (3H, д).

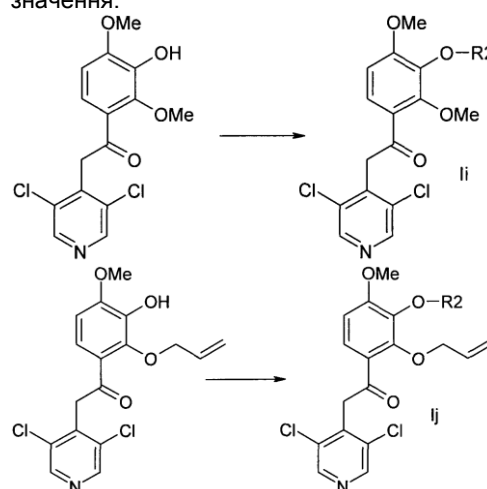
Алкілгалогенід: 2-хлор-N-метилацетамід

Приклад 305 (сполука 305)

2-[6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси]-N-етилацетамід
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=8,64 (2H, c), 8,18 (1H, ушир.с),
7,61 (1H, д), 6,99 (1H, д), 4,77 (2H, c), 4,62 (2H, c),
3,91 (3H, c), 3,79 (3H, c), 3,15 (2H, м), 1,01 (3H, т).

Алкілгалогенід: 2-хлор-N-етилацетамід

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Іі або Іj, у якій R₂ має визначене вище значення:



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-гідрокси-2,4-метоксифеніл)етанон (0,035 ммоль) прикладу 2 (Іі) або 1-(2-алілокси-3-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон (0,035 ммоль) прикладу 3 (Іj) розчиняли в сухому 3-пентаноні (0,4 мл). Додавали твердий K₂CO₃ (0,052 ммоль), потім 0,052 ммоль алкілброміду або йодиду, розчиненого в 3-пентаноні (0,1 мл). У випадку алкілбромідів додавали додатковий KI (0,5 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 18 годин. Зразки фільтрували, і розчинник видаляли у вакуумі. Чисті сполуки одержували, повторно розчиняючи реакційну суміш у ДМСО, з наступним очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 188 (сполука 188)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2,4-диметоксифеніл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 370 (МН+); RT=4,45
хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: йодетан

Приклад 189 (сполука 189)

1-(3-циклопропілметокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 396,1 (МН+);
RT=4,78 хв.; чистота (УФ)=100%

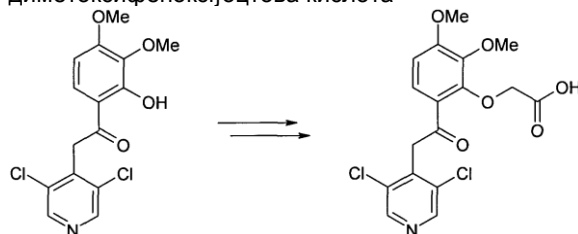
Алкілгалогенід: бромметилциклопропан

Приклад 190 (сполука 190)

1-(2-алілокси-3-бут-3-енілокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 422,1 (МН+); RT=5,27
хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 4-бромбут-1-ен
 Приклад 191 (сполука 191)
 1-(3-бут-3-енілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 396,3 (МН+);
 RT=8,39 хв.; (УФ) чистота=94,0%
 Алкілгалогенід: 4-бромбут-1-ен
 Приклад 192 (сполука 192)
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-пропоксибеніл)етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 384,3 (МН+);
 RT=8,42 хв.; чистота (УФ)=100%
 Алкілгалогенід: 1-йодетан
 Приклад 193 (сполука 193)
 1-(3-алілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 382,3 (МН+);
 RT=8,01 хв.; чистота (УФ)=100%
 Алкілгалогенід: алілбромід
 Приклад 194 (сполука 194)
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2,4-диметокси-3-(4-метилпент-3-енілокси)феніл]етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 424,3 (МН+);
 RT=8,99 хв.; чистота (УФ)=100%
 Алкілгалогенід: 5-бром-2-метилпент-2-ен
 Приклад 195 (сполука 195)
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3-(2-гідроксіетокси)-2,4-диметоксифеніл]етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 386,3 (МН+);
 RT=6,21 хв.; чистота (УФ)=70,5%
 Алкілгалогенід: 2-йодетанол
 Приклад 196 (сполука 196)
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-фенетилоксибеніл)етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 446,2 (МН+);
 RT=8,71 хв.; (УФ) чистота=82,0%
 Алкілгалогенід: 2-феніл-1-брометан
 Приклад 197 (сполука 197)
 1-(3-бензилокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 432,2 (МН+);
 RT=8,49 хв.; чистота (УФ)=96,3%
 Алкілгалогенід: бензилбромід
 Приклад 198 (сполука 198)
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-пент-2-енілоксифеніл)етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 410,3 (МН+);
 RT=8,67 хв.; (УФ) чистота=91,9%
 Алкілгалогенід: 1-бромпент-2-ен
 Приклад 199 (сполука 199)
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2,4-диметокси-3-(2-метоксіетокси)феніл]етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 400,3 (МН+);
 RT=7,34 хв.; чистота (УФ)=91,6%
 Алкілгалогенід: 1-бром-2-метоксіетан
 Приклад 200 (сполука 200)
 1-(3-бут-2-енілокси-2,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 394,3 (МН+);
 RT=7,81 хв.; чистота (УФ)=100%
 Алкілгалогенід: 1-бромбут-2-ин
 Приклад 201 (сполука 201)
 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,4-диметокси-3-проп-2-інілоксифеніл)етанон

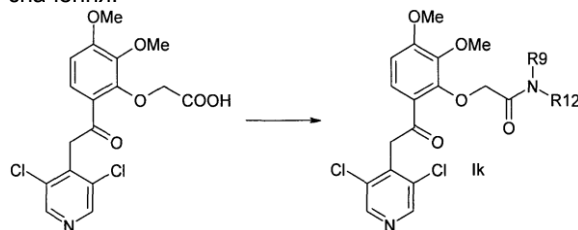
РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 380,2 (МН+);
 RT=7,44 хв.; чистота (УФ)=100%
 Алкілгалогенід: 3-бромпропін
 Приклад одержання 4/приклад 273 (сполука 504)
 {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтова кислота



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-метоксифеніл)етанон (1,37 м, 4,1 ммоль) прикладу 1 розчиняли в сухому NMP (50 мл). Додавали етилбромацетат (660 мкл, 6,1 ммоль), потім K₂CO₃ (830 мг, 6,1 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали воду (500 мл), і продукт екстрагували EtOAc (2×250 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (250 мл), сольовим розчином (250 мл) і висушували над MgSO₄. Розчинник видаляли у вакуумі, і одержаний чистий продукт піддавали стандартній хроматографії на силікагелі, одержуючи етиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтової кислоти у формі твердої речовини білого кольору. Вихід 990 мг (78%). Сполуку повторно розчиняли при нагріванні в суміші MeOH-вода (1:1, 200 мл). Додавали LiOH (490 мг, 12 ммоль, 5 екв.), і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Реакційну суміш підкисляли до pH=1 додаванням 1 н. HCl (15 мл) і екстрагували EtOAc (2×250 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (250 мл) і висушували над MgSO₄. Розчинник видаляли у вакуумі, одержуючи {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтову кислоту у формі твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,52 (2H, с), 7,76 (1H, д), 6,81 (1H, д), 4,85 (2H, с), 4,66 (2H, с), 3,99 (3H, с), 3,88 (3H, с). Вихід 0,85 м (92%).

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Iк, у якій R₉ і R₁₂ мають визначені тут значення:



{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}оцтову кислоту (0,037 ммоль) прикладу одержання 4 розчиняли в сухому ДМФА (0,25 мл). Додавали первинний або вторинний амін (0,045 ммоль), розчинений у ДМФА (0,05 мл), потім HATU (0,045 ммоль), розчинений у ДМФА (0,050 мл). Реакційну суміш залишали при темпе-

ратурі навколишнього середовища протягом 48 годин. Чисті сполуки одержували очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 202 (сполука 202)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-оксо-2-піролідин-1-ілетокси)феніл]етанон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,47 (2H, c), 7,64 (1H, д), 6,76 (1H, д), 4,92 (2H, c), 4,88 (2H, c), 3,94 (3H, c), 3,89 (3H, c), 3,53 (2H, т), 3,39 (2H, т), 1,98 (2H, м), 1,86 (2H, м).

Амін: піролідин

Приклад 203 (сполука 203)

N-бензил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,49 (2H, c), 8,12 (1H, ушир.с), 7,66 (1H, д), 7,29-7,20 (5H, м), 6,77 (1H, д), 4,72 (2H, c), 4,55 (2H, c), 4,50 (2H, д), 3,95 (3H, c), 3,81 (3H, c).

Амін: бензиламін

Приклад 204 (сполука 204)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-морфолін-4-іл-2-оксоетокси)феніл]етанон

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,48 (2H, c), 7,63 (1H, д), 6,78 (1H, д), 4,96 (2H, c), 4,80 (2H, c), 3,94 (3H, c), 3,89 (3H, c), 3,72-3,61 (6H, м), 3,54-3,45 (2H, м).

Амін: морфолін

Приклад 205 (сполука 205)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-фенілацетамід

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=9,97 (1H, ушир.с), 8,50 (2H, c), 7,75 (1H, д), 7,59 (2H, д), 7,25 (2H, т), 7,07 (1H, т), 6,81 (1H, д), 4,80 (2H, c), 4,65 (2H, c), 3,99 (3H, c), 3,89 (3H, c).

Амін: анілін

Приклад 206 (сполука 206)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-метил-N-фенілацетамід

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,48 (2H, c), 7,59 (1H, д), 7,45-7,32 (3H, м), 7,25-7,19 (2H, м), 6,70 (1H, д), 4,83 (2H, c), 4,68 (2H, c), 3,90 (3H, c), 3,77 (3H, c), 3,32 (3H, c).

Амін: N-метиланілін

Приклад 207 (сполука 207)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-гідрокси-3-метилбутил)ацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 485 (MH⁺); RT=5,89 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 3-гідрокси-3-метилбутиламін

Приклад 208 (сполука 208)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 441 (MH⁺); RT=6,71 хв.; чистота (УФ)=89,3%

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,51 (2H, c), 7,79 (1H, ушир.с), 7,67 (1H, д), 6,78 (1H, д), 4,67 (2H, c), 4,60 (2H, c), 3,97 (3H, c), 3,87 (3H, c), 3,27 (2H, кв), 1,50 (2H, м), 0,87 (3H, т).

Амін: n-пропіламін

Приклад 209 (сполука 209)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-ізопропілацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 441 (MH⁺); RT=6,72 хв.; чистота (УФ)=87,7%

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ=8,64 (2H, c), 8,01 (1H, д), 7,65 (1H, д), 6,99 (1H, д), 4,77 (2H, c), 4,61 (2H, c), 3,91 (4H, м), 3,80 (3H, c), 1,04 (6H, д).

Амін: ізопропіламін

Приклад 210 (сполука 210)

N-бутил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 455 (MH⁺); RT=7,09 хв.; (УФ) чистота=100%

Амін: бутиламін

Приклад 211 (сполука 211)

N-циклопентил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 466,9 (MH⁺); RT=7,19 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: циклопентиламін

Приклад 212 (сполука 212)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-метилбутил)ацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 469 (MH⁺); RT=7,42 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 3-метилбутиламін

Приклад 213 (сполука 213)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(4-метоксибензил)ацетамід

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ=8,67 (1H, т), 8,64 (2H, c), 7,61 (1H, д), 7,15 (2H, д), 6,99 (1H, д), 6,75 (2H, д), 4,75 (2H, c), 4,70 (2H, c), 4,26 (2H, д), 3,90 (3H, c), 3,76 (3H, c), 3,70 (3H, c)

Амін: 4-метоксибензиламін

Приклад 214 (сполука 214)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2,2-диметилпропіл)ацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 469 (MH⁺); RT=7,44 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2,2-диметилпропіламін

Приклад 215 (сполука 215)

N-циклогексил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 481 (MH⁺); RT=7,52 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: циклогексиламін

Приклад 216 (сполука 216)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-метоксибензил)ацетамід

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ=8,72 (1H, т), 8,63 (2H, c), 7,60 (1H, д), 7,12 (1H, т), 6,99 (1H, д), 6,83-6,74 (3H, м), 4,75 (2H, c), 4,73 (2H, c), 4,30 (2H, д), 3,90 (3H, c), 3,78 (3H, c), 3,69 (3H, c).

Амін: 3-метоксибензиламін

Приклад 217 (сполука 217)

N-циклогептил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід

RX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 495 (MH⁺); RT=7,84 хв.; чистота (УФ)=92,2%

Амін: циклогептиламін

Приклад 218 (сполука 218)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-метоксибензил)ацетамід

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ=8,64 (2H, c), 8,50 (1H, т), 7,62 (1H, д), 7,19 (1H, т), 7,12 (1H, д), 6,99 (1H, д),

6,93 (1H, д), 6,76 (1H, т), 4,78 (2H, с), 4,74 (2H, с), 4,31 (2H, д), 3,91 (3H, с), 3,79 (3H, с), 3,76 (3H, с).

Амін: 2-метоксибензиламін

Приклад 219 (сполука 219)

N-циклогексилметил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 495 (MH⁺); RT=7,86 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: циклогексилметиламін

Приклад 220 (сполука 220)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-гідроксіетил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 442,9 (MH⁺); RT=5,41 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2-гідроксіетиламін

Приклад 221 (сполука 221)

(R)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(1-фенілетил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 502,9 (MH⁺); RT=7,37 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: (R)-1-фенілетиламін

Приклад 222 (сполука 222)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-гідроксипропіл)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 457 (MH⁺); RT=5,51 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 3-гідроксипропіламін

Приклад 223 (сполука 223)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-метоксіетил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 457 (MH⁺); RT=6,12 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2-метоксіетиламін

Приклад 224 (сполука 224)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-диметиламіноетил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 470 (MH⁺); RT=4,26 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2-диметиламіноетиламін

Приклад 225 (сполука 225)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-диметиламінопропіл)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 484 (MH⁺); RT=4,29 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 3-диметиламінопропіламін

Приклад 226 (сполука 226)

(S)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(1-фенілетил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 503 (MH⁺); RT=7,39 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: (S)-1-фенілетиламін

Приклад 227 (сполука 227)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-ізопропоксипропіл)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 498,9 (MH⁺); RT=6,89 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 3-ізопропоксипропіламін

Приклад 228 (сполука 228)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-фуран-2-ілметилацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 478,9 (MH⁺); RT=6,74 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: фуран-2-ілметиламін

Приклад 229 (сполука 229)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-піридин-2-ілметилацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 490 (MH⁺); RT=5,17 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: піридин-2-ілметиламін

Приклад 230 (сполука 230)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-піридин-3-ілметилацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 490 (MH⁺); RT=4,62 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: піридин-3-ілметиламін

Приклад 231 (сполука 231)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-феноксіетил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 518,9 (MH⁺); RT=7,19 хв.; чистота (УФ)=98,3%

Амін: 2-феноксіетиламін

Приклад 232 (сполука 232)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-піридин-4-ілметилацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 490 (MH⁺); RT=4,46 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: піридин-4-ілметиламін

Приклад 233 (сполука 233)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(4-етилбензил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 517 (MH⁺); RT=7,71 хв.; чистота (УФ)=96,8%

Амін: 4-етилбензиламін

Приклад 234 (сполука 234)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3,5-дифторбензил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 524,9 (MH⁺); RT=7,27 хв.; чистота (УФ)=95,3%

Амін: 3,5-дифторбензиламін

Приклад 235 (сполука 235)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2,3-дифторбензил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 524,9 (MH⁺); RT=7,22 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2,3-дифторбензиламін

Приклад 236 (сполука 236)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-піридин-2-ілетил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 503,9 (MH⁺); RT=4,54 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2-піридин-2-ілетиламін

Приклад 237 (сполука 237)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(2-метилбензил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 503 (MH⁺); RT=7,37 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2-метилбензиламін

Приклад 238 (сполука 238)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(3-фторбензил)ацетамід

PX/MC (СПОСІБ А): (m/z) 506,9 (MH⁺); RT=7,14 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 3-фторбензиламін
 Приклад 239 (сполука 239)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(3-метилбензил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 503 (МН+); RT=7,39
 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 3-метилбензиламін
 Приклад 240 (сполука 240)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(4-метилбензил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 502,9 (МН+);
 RT=7,39 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 4-метилбензиламін
 Приклад 241 (сполука 241)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-фенетилацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 503 (МН+); RT=7,29
 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 2-фенілетиламін
 Приклад 242 (сполука 242)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(2-піридин-4-
 ілетил)ацетамід
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ=8,65 (2H, c), 8,44 (2H, d),
 8,33 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,30 (2H, d), 6,99 (1H, d),
 4,74 (2H, c), 4,62 (2H, c), 3,90 (3H, c), 3,75 (3H, c),
 3,44 (2H, q), 2,81 (2H, t).
 Амін: 2-піридин-4-ілетиламін
 Приклад 243 (сполука 243)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(3-фенілпропіл)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 517 (МН+); RT=7,56
 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 3-фенілпропіламін
 Приклад 244 (сполука 244)
 N-(2-хлорбензил)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-
 іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 522,9 (МН+);
 RT=7,46 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 2-хлорбензиламін
 Приклад 245 (сполука 245)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(2-піперидин-1-
 ілетил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 510 (МН+); RT=4,46
 хв.; чистота (УФ)=92,5%
 Амін: 2-піперидин-1-ілетиламін
 Приклад 246 (сполука 246)
 N-(3-хлорбензил)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-
 іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 522,8 (МН+);
 RT=7,46 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 3-хлорбензиламін
 Приклад 247 (сполука 247)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(2-морфолін-4-
 ілетил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 512 (МН+); RT=4,31
 хв.; чистота (УФ)=98,1%
 Амін: 2-морфолін-4-ілетиламін
 Приклад 248 (сполука 248)
 N-(4-хлорбензил)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-
 іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 522,9 (МН+);
 RT=7,49 хв.; чистота (УФ)=98,7%

Амін: 4-хлорбензиламін
 Приклад 249 (сполука 249)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(2-піридин-3-
 ілетил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 504 (МН+); RT=4,47
 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 2-піридин-3-ілетиламін
 Приклад 250 (сполука 250)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(2-піролідин-1-
 ілетил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 496 (МН+); RT=4,37
 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 2-піролідин-1-ілетиламін
 Приклад 251 (сполука 251)
 N-(2-ацетиламіноетил)-2-{6-[2-(3,5-
 дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 484 (МН+); RT=5,31
 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: 2-ацетиламіноетиламін
 Приклад 252 (сполука 252)
 (R)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(2-гідрокси-2-
 фенілетил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 518,9 (МН+);
 RT=6,47 хв.; чистота (УФ)=73,4%
 Амін: (R)-2-гідрокси-2-фенілетиламін
 Приклад 253 (сполука 253)
 (S)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-(2-гідрокси-2-
 фенілетил)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 519 (МН+); RT=6,47
 хв.; чистота (УФ)=73,8%
 Амін: (S)-2-гідрокси-2-фенілетиламін
 Приклад 254 (сполука 254)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-тіофен-2-ілметилацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 494,9 (МН+);
 RT=6,97 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: тіофен-2-ілметиламін
 Приклад 255 (сполука 255)
 2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}-N-[3-(2-оксопіролідин-1-
 іл)пропіл]ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 524 (МН+); RT=5,66
 хв.; чистота (УФ)=95,7%
 Амін: 3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіламін
 Приклад 256 (сполука 256)
 (2R)-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-
 2,3-диметоксифенокси}-N-(2-гідроксидан-1-
 іл)ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 530,8 (МН+);
 RT=6,62 хв.; чистота (УФ)=90,4%
 Амін: (2R)-2-гідроксидан-1-іламін
 Приклад 257 (сполука 257)
 N-циклогептилметил-2-{6-[2-(3,5-
 дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-
 диметоксифенокси}ацетамід
 РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 509 (МН+); RT=8,19
 хв.; чистота (УФ)=100%
 Амін: циклогептилметиламін
 Приклад 258 (сполука 258)

2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-[2-(2-гідроксіетоксі)етил]ацетамід

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 487 (МН⁺); RT=5,41 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 2-(2-гідроксіетоксі)етиламін

Приклад 259 (сполука 259)

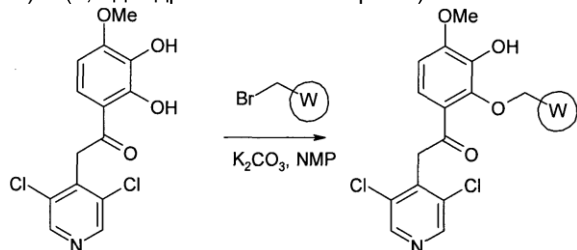
2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-(4-диметиламінобутил)ацетамід

РХ/МС (СПОСІБ А): (m/z) 497,9 (МН⁺); RT=4,36 хв.; чистота (УФ)=100%

Амін: 4-диметиламінобутиламін

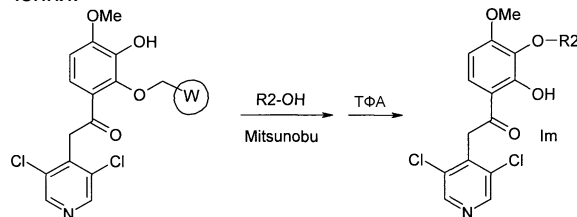
Приклад одержання 5 (сполука 505)

зв'язаний зі смолою 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон (530 мг, 1,6 ммоль) прикладу одержання 3 розчиняли в сухому NMP (5 мл), додавали K₂CO₃ (210 мг, 1,5 ммоль), потім бромметил-смолу Wang (560 мг, L=1,45 ммоль/м, 0,81 ммоль). Реакційну суміш перемішували у вортексі при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Смолу фільтрували і промивали сумішшю MeOH:вода (4:1, 3×10 мл), NMP (3×25 мл), MeOH (3×25 мл), сухим ТГФ (5×25 мл) і висушували у вакуумі, одержуючи 760 мг зв'язаного зі смолою 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанону.

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Im, у якій R₂ має визначене вище значення:



Зв'язаний зі смолою 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон (90 мг, L=1,07 ммоль/м, 0,1 ммоль) прикладу одержання 5 обробляли 1 мл сток-розчину R₂-OH (0,5 ммоль) і PBU₃ (0,5 ммоль), охолодженого до 0°C, і потім обробляли 0,5 мл сток-розчину TBAD (0,5 ммоль). Після 3 годин при температурі навколишнього середовища реакційну суміш фільтрували і додавали 1 мл сток-розчину R₂-OH (0,5 ммоль) і PBU₃ (0,5 ммоль). Після охолодження до 0°C додавали 0,5 мл сток-розчину TBAD (0,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували у вортексі при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Смолу промивали ТГФ (5×3 мл) і DCE (5×3 мл). Розщеплення продуктів здійснювали шляхом додавання сток-розчину DCE-ТФА-TIS (90:10:1, 1

мл). Через 30 хвилин розщеплюючий розчин заміняли 1 мл свіжого розщеплюючого розчину. Після додаткових 30 хвилин об'єднані розщеплюючі розчини упарювали у вакуумі. Чисті сполуки одержували, повторно розчиняючи реакційну суміш у ДМСО, з наступним очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 260 (сполука 260)

1-(3-циклопентилокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 396 (МН⁺); RT=4,84 хв.; чистота (УФ)=100%

Спирт: цикlopentанол

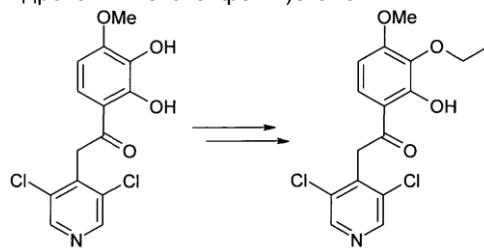
Приклад 261 (сполука 261)

1-(3-циклопропілметокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 382,1 (МН⁺); RT=4,36 хв.; чистота (УФ)=100%

Спирт: циклопропілметиловий спирт

Приклад 262 (сполука 262)

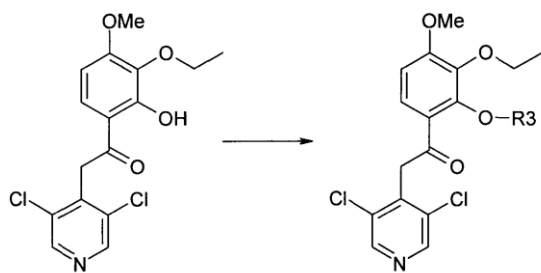
2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-дигідрокси-4-метоксифеніл)етанон (450 мг, 1,4 ммоль) прикладу одержання 3 розчиняли в сухому ДМФА (10 мл). Додавали K₂CO₃ (566 мг, 4,1 ммоль), потім етилийодид (442 мкл, 5,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали воду (10 мл), і органічні продукти екстрагували EtOAc (2×25 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл) і потім висушували над MgSO₄. Розчинник видаляли у вакуумі, і одержаний чистий продукт піддавали стандартній хроматографії на силікагелі, одержуючи 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2,3-діетокси-4-метоксифеніл)етанон у формі твердої речовини білого кольору. Вихід 220 мг (42%). Цю сполуку повторно розчиняли в DCM (1 мл) в атмосфері аргону. При температурі навколишнього середовища повільно додавали BCl₃ (0,97 мл 1 М розчину в DCM). Через 2 години повільно додавали EtOH (2 мл). Розчинник видаляли у вакуумі, і одержаний чистий продукт піддавали стандартній хроматографії на силікагелі, одержуючи 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон у формі твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=11,36 (1H, c), 8,67 (2H, c), 7,88 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,80 (2H, c), 3,96 (2H, кв.), 3,91 (3H, c), 1,26 (3H, т). Вихід 100 мг (49%).

Загальна процедура для одержання сполук формули In, у якій R₃ (R₃≠водень) має значення, визначені вище:



In

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон прикладу 263 (12 мг, 0,034 ммоль) розчиняли в сухому ДМСО (0,25 мл). Додавали водний розчин K_2CO_3 (0,025 мл 2 М), потім 1,5 екв. алкілброміду або йодиду, розчиненого в 0,025 мл ДМСО. Реакційну суміш залишали при температурі навколишнього середовища на 48 годин. Чисті сполуки одержували очищенням стандартної препаративної ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 263 (сполука 263)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-4-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ =8,47 (2H, c), 7,61 (1H, д), 7,26 (4H, м), 7,10 (1H, т), 6,75 (1H, д), 4,49 (2H, т), 4,43 (2H, c), 4,01 (2H, кв.), 3,91 (3H, c), 3,17 (2H, т), 1,35 (3H, т).

Алкілгалогенід: 2-бром-1-фенілетан

Приклад 264 (сполука 264)

1-[2-(5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол-2-ілметоксі)-3-етокси-4-метоксифеніл]-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ =8,47 (2H, c), 7,61 (1H, д), 6,81 (1H, д), 5,64 (2H, c), 4,56 (2H, c), 4,15 (2H, кв.), 3,95 (3H, c), 2,39 (1H, м), 1,41 (3H, т), 1,56-1,11 (4H, м).

Алкілгалогенід: 2-хлорметил-5-циклопропіл[1,3,4]тіадіазол

Приклад 265 (сполука 265)

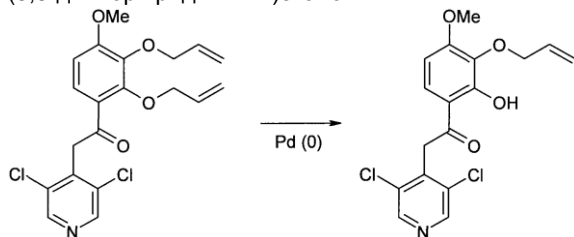
бензиловий ефір {6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2-етокси-3-метоксифенокси}оцтової кислоти

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ =8,62 (2H, c), 7,51 (1H, д), 7,32 (5H, м), 6,96 (1H, д), 5,19 (2H, c), 4,74 (2H, c), 3,98 (2H, кв.), 3,88 (3H, з), 1,27 (3H, т).

Алкілгалогенід: бензиловий ефір 2-бромоцтової кислоти

Приклад 266 (сполука 266)

1-(3-алілокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон

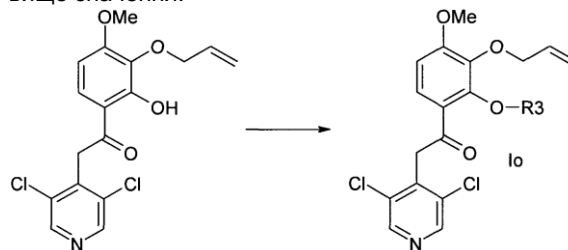


1-(2,3-біс-алілокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон прикладу 6 (3,9 м, 9,55 ммоль) розчиняли в MeOH (96 мл) і охолоджували до 0°C в атмосфері аргону. Додавали $Pd(PPh_3)_4$

(110 мг, 0,0955 ммоль), потім K_2CO_3 (1,3 м, 9,55 ммоль). Охолодну ванну видаляли, і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин і потім упарювали у вакуумі. Сирий продукт повторно розчиняли в EtOAc (100 мл) і промивали двічі NH_4Cl (насич., 50 мл). Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 і упарювали у вакуумі, і очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт толуолу і 2%-ого EtOAc як елюєнт. 1-(3-алілокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон одержували у формі твердої речовини білого кольору.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ =11,90 (1H, c), 8,53 (2H, c), 7,68 (1H, д), 6,58 (1H, д), 6,10 (1H, м), 5,26 (2H, м), 4,66 (2H, c), 4,59 (2H, д), 3,96 (3H, c). Вихід 2,2 м (64%).

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Io, у якій R_3 ($R_3 \neq$ водень) має визначені вище значення:



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3-етокси-2-гідрокси-4-метоксифеніл)етанон прикладу 263 (12 мг, 0,034 ммоль) розчиняли в сухому ДМСО (0,25 мл). Додавали водний розчин K_2CO_3 (0,025 мл 2 М), потім 1,5 екв. алкілброміду або йодиду, розчиненого в 0,025 мл ДМСО. Реакційну суміш залишали при температурі навколишнього середовища на 48 годин. Чисті сполуки одержували очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 267 (сполука 267)

2-{2-алілокси-6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-3-метоксифеноксиметил}бензонітрил
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 383,2 (MH+);
RT=4,72 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 2-хлорметилбензонітрил

Приклад 268 (сполука 268)

1-(3-алілокси-4-метокси-2-фенетилоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 472,3 (MH+);
RT=5,32 хв.; чистота (УФ)=100%

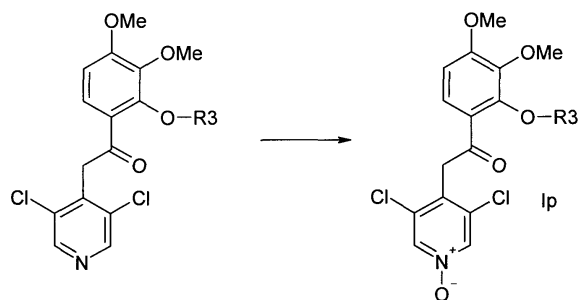
Алкілгалогенід: 1-бром-2-фенілетан

Приклад 269 (сполука 269)

1-{3-алілокси-2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-4-метоксифеніл}-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон
РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 490,2 (MH+);
RT=5,26 хв.; чистота (УФ)=100%

Алкілгалогенід: 1-бром-2-(4-фторфеніл)етан

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Ip, у якій R_3 має визначене вище значення:



1-(2-алкокси-3,4-диметоксифеніл)-2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)етанон попередніх прикладів (0,021 ммоль) розчиняли в сухому DCM (0,25 мл). Додавали метилтриоксореній (0,105 ммоль), потім гідропероксид (0,042 ммоль), і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали Mn_2 (0,063 ммоль). Через 2 хвилини реакційну суміш фільтрували, і реакційну суміш упарювали у вакуумі. Сирій продукт повторно розчиняли в ДМСО (0,4 мл). Чисті сполуки одержували очищенням стандартною препаративною ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 270 (сполука 270)

N-бензил-2-{6-[2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}ацетамід

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ =8,15 (2H, c), 8,10 (1H, ушир.с), 7,62 (1H, д), 7,30 (5H, м), 6,76 (1H, д), 4,72 (2H, c), 4,50 (2H, д), 4,46 (2H, c), 3,95 (3H, c), 3,80 (3H, c).

Використовували N-бензил-2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}ацетамід прикладу 203 як вихідний матеріал.

Приклад 271 (сполука 271)

2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетилноксифеніл)етанон

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ =8,13 (2H, c), 7,61 (1H, д), 7,26 (5H, м), 6,75 (1H, д), 4,40 (2H, т), 4,30 (2H, c), 3,93 (3H, c), 3,79 (3H, c), 3,17 (2H, т).

Використовували 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетилноксифеніл)етанон прикладу 112 як вихідний матеріал.

Приклад 272 (сполука 272)

2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл)етанон

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ =8,19 (2H, c), 7,61 (1H, д), 7,26 (2H, т), 6,95 (2H, т), 6,75 (1H, д), 4,44 (2H, т), 4,34 (2H, c), 3,93 (3H, c), 3,77 (3H, c), 3,14 (2H, т).

Використовували 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл)етанон прикладу 129 як вихідний матеріал.

Приклад 274 (сполука 274)

2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-[2-(1-оксипіридин-4-іл)етокси]феніл)етанон

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ =8,62 (2H, c), 8,11 (2H, д), 7,54 (1H, д), 7,39 (2H, д), 6,97 (1H, д), 4,41 (4H, м), 3,88 (3H, c), 3,67 (3H, c), 3,11 (2H, т).

Використовували приклад 100 як вихідний матеріал.

Приклад 275 (сполука 275)

2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ =11,20 (1H, ушир.с), 8,64 (2H, c), 7,84 (1H, д), 6,77 (1H, д), 4,70 (2H, ушир.с), 3,91 (3H, c), 3,72 (3H, c).

Використовували 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон прикладу 1 як вихідний матеріал.

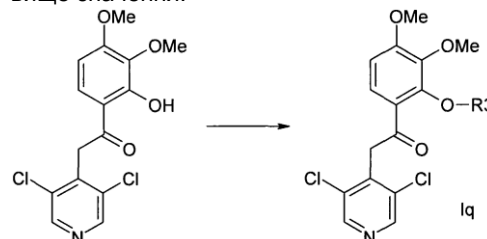
Приклад 276 (сполука 276)

4-(2-{6-[2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}етил)бензонітрил

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ =8,61 (2H, c), 7,73 (2H, д), 7,55 (3H, м), 6,96 (1H, д), 4,45 (2H, т), 4,20 (2H, c), 3,88 (3H, c), 3,66 (3H, c), 3,22 (2H, т).

Використовували приклад 100 як вихідний матеріал.

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Iq, у якій R_3 ($R_3 \neq$ водень) має визначені вище значення:



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон прикладу 1 (1,5 ммоль) або

2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-(2-гідрокси-3,4-диметоксифеніл)етанон прикладу 274 (1,5 ммоль), PBu_3 (1,5 ммоль) і R_3-OH (1,0 ммоль) розчиняли в атмосфері аргону в сухому бензолі (10 мл). Реакційну суміш охолоджували до $0^\circ C$ і потім обробляли ADDP (1,5 ммоль). Через 0,5 години реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом ночі. Додавали декаліт, і реакційну суміш упарювали у вакуумі й очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт петролейного ефіру і EtOAc як елюент.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 277 (сполука 277)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-4-ілетокси)феніл]етанон

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ =8,63 (2H, c), 8,44 (2H, д), 7,53 (1H, д), 7,37 (2H, д), 6,97 (1H, д), 4,46 (4H, м), 3,88 (3H, c), 3,66 (3H, c), 3,15 (2H, т).

R_3-OH : 2-піридин-4-ілетанол

Приклад 278 (сполука 278)

4-(2-{6-[2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифеноксі}етил)бензонітрил

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ =8,63 (2H, c), 7,70 (2H, д), 7,55 (3H, м), 6,97 (1H, д), 4,47 (2H, т), 4,30 (2H, c), 3,89 (3H, c), 3,68 (3H, c), 3,23 (2H, т).

R_3-OH : 4-(2-гідроксіетил)бензонітрил, одержаний з 2-(4-бромфеніл)етанолу згідно

Приклад 279 (сполука 279)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-2-ілетокси)феніл]етанон

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) δ =8,62 (2H, c), 8,41 (1H, т), 7,65 (1H, т), 7,50 (1H, д), 7,38 (1H, д), 7,10 (1H, м),

6,95 (1H, д), 4,61 (2H, т), 4,38 (2H, с), 3,88 (3H, с), 3,72 (3H, с), 3,28 (2H, т).

R₃-ОН: 2-піридин-2-ілетанол

Приклад 280 (сполука 280)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-піридин-3-ілетокси)феніл]етанол

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=8,64 (2H, с), 8,55 (1H, с), 8,34 (1H, д), 7,77 (1H, д), 7,53 (1H, д), 7,28 (1H, м), 6,97 (1H, д), 4,47 (2H, с), 4,43 (2H, т), 3,88 (3H, с), 3,64 (3H, с), 3,15 (2H, т).

R₃-ОН: 2-піридин-3-ілетанол

Приклад 281 (сполука 281)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(4-метансульфінілфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанол

(CDCl₃) δ=8,50 (2H, с), 7,59 (3H, м), 7,49 (2H, д), 6,78 (1H, д), 4,48 (4H, м), 3,93 (3H, с), 3,74 (3H, с), 3,24 (2H, т), 2,63 (3H, с).

R₃-ОН: 2-(4-метансульфінілфеніл)етанол, одержаний окислюванням 2-(4-метилсульфанілфеніл)етанолу 1,5 екв. МСРВА у DCM при температурі навколишнього середовища протягом ночі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=7,88 (2H, д), 7,45 (2H, д), 3,92 (2H, т), 3,04 (3H, с), 2,97 (2H, т), 1,70 (1H, ушир.с).

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 185 (МН⁺); RT=1,27 хв.

Приклад 282 (сполука 282)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[2-[2-(4-метансульфонілфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл]етанол

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,50 (2H, с), 7,88 (2H, д), 7,59 (1H, д), 7,53 (2H, д), 6,77 (1H, д), 4,51 (2H, с), 4,49 (2H, т), 3,93 (3H, с), 3,72 (3H, с), 3,27 (2H, т), 2,98 (3H, с).

R₃-ОН: 2-(4-метансульфонілфеніл)етанол, одержаний окислюванням 2-(4-метилсульфанілфеніл)етанолу 1,5 екв. МСРВА у DCM при температурі навколишнього середовища протягом ночі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=7,59 (2H, д), 7,40 (2H, д), 3,90 (2H, т), 2,94 (2H, т), 2,72 (3H, с), 1,85 (1H, ушир.с).

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 201 (МН⁺); RT=1,48 хв.

Приклад 283 (сполука 283)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(1-фенілпропокси)феніл]етанол

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=8,65 (2H, с), 7,34 (6H, м), 6,85 (1H, д), 5,48 (1H, т), 4,63 (2H, с), 3,85 (3H, с), 3,72 (3H, с), 2,14 (1H, м), 1,95 (1H, м), 0,88 (3H, т).

R₃-ОН: 1-фенілпропан-1-ол

Приклад 284 (сполука 284)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(2-фенілпропокси)феніл]етанол

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=8,62 (2H, с), 7,51 (1H, д), 7,35 (2H, д), 7,23 (2H, т), 7,06 (1H, т), 6,95 (1H, д), 4,33 (4H, м), 3,88 (3H, с), 3,69 (3H, с), 3,33 (1H, м), 1,37 (3H, д).

R₃-ОН: 2-фенілпропан-1-ол

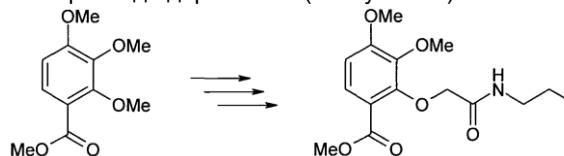
Приклад 285 (сполука 285)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-[3,4-диметокси-2-(1-метил-2-фенілетокси)феніл]етанол

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ=8,66 (2H, с), 7,46 (1H, д), 7,28 (4H, д), 7,17 (1H, м), 6,93 (1H, д), 4,94 (1H, м), 4,60 (2H, м), 3,88 (3H, с), 3,58 (3H, с), 3,02 (2H, м), 1,18 (3H, д).

R₃-ОН: 1-фенілпропан-2-ол

Приклад одержання 6 (сполука 506):



Метил-2,3,4-триметоксибензойну кислоту (25,7 м, 114 ммоль) в атмосфері аргону розчиняли в DCM (25 мл). Додавали по краплях BCl₃ (133 мл 1 М розчину в DCM, 133 ммоль), і реакційну суміш залишали при температурі навколишнього середовища на 2 години. Додавали EtOH (200 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин. Осад відфільтровували і перекристалізовували з суміші EtOAc-петролейний ефір, одержуючи 6 м (25%) метилового ефіру 2-гідрокси-3,4-диметоксибензойної кислоти у формі твердої речовини білого кольору.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=10,90 (1H, с), 7,59 (1H, д), 6,48 (1H, д), 3,93 (3H, с), 3,92 (3H, с), 3,89 (3H, с).

Метилловий ефір 2-гідрокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (6 м, 28,2 ммоль) повторно розчиняли в NMP (35 мл) і обробляли трет-бутилбромацетатом (42,4 ммоль) і K₂CO₃ (42,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду (300 мл). Органічні продукти екстрагували EtOAc (2×100 мл), і об'єднані органічні фази промивали NaCl (насич., 100 мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, упарювали у вакуумі й очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт EtOAc у гептані як елюент, одержуючи метиловий ефір 2-трет-бутоксикарбонілметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (сполука 506a) у формі безбарвної олії.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=7,58 (1H, д), 6,71 (1H, д), 4,56 (2H, с), 3,90 (3H, с), 3,87 (3H, с), 3,86 (3H, с), 1,50 (9H, с). Вихід 8,19 м (89%).

Метиловий ефір 2-трет-бутоксикарбонілметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (8,19 м, 25,1 ммоль) розчиняли в DCM (50 мл) і обробляли триетилсиланом (4 мл, 25,1 ммоль) і ТФА (9,66 мл, 125,5 ммоль). Реакційну суміш залишали на ніч. Реакційну суміш упарювали у вакуумі, повторно розчиняли в толуолі (200 мл) і упарювали досуха. Цю процедуру повторювали три рази, одержуючи метиловий ефір 2-карбоксиметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (сполука 506b) у формі твердої речовини білого кольору.

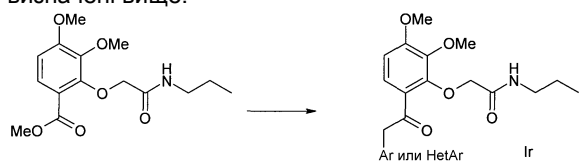
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=12,6 (1H, ушир.с), 7,75 (1H, д), 6,73 (1H, д), 4,84 (2H, с), 3,95 (3H, с), 3,92 (3H, с), 3,85 (3H, с). Вихід 6,71 м (99%).

Метиловий ефір 2-карбоксиметокси-3,4-диметоксибензойної кислоти (6,71 м, 24,8 ммоль) розчиняли в сухому ДМФА (130 мл) в атмосфері аргону. Додавали пропіламін (4,1 мл, 49,8 ммоль), потім HATU (11,32 м, 29,8 ммоль), і реакційну суміш залишали на ніч. Розчинник випарювали у

вакуумі, і сиру суміш повторно розчиняли в EtOAc (150 мл). Органічну фазу промивали водним розчином CaCl_2 (2×50 мл), водою (2×50 мл) і сольовим розчином (50 мл). Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , упарювали у вакуумі й очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт EtOAc у гептані як елюент. Метилловий ефір 3,4-диметокси-2-пропілкарбамоїлметоксибензойної кислоти (сполука 506с) одержували у формі твердої речовини білого кольору.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ =8,47 (1H, ушир.с), 7,71 (1H, д), 6,70 (1H, д), 4,69 (2H, с), 3,93 (3H, с), 3,87 (3H, с), 3,83 (3H, с), 3,33 (2H, кв.), 1,64 (2H, м), 0,99 (3H, т). Вихід 6,67 м (86%).

Загальна процедура для одержання сполук з формулою Ir, у якій Ar і HetAr мають значення, визначені вище:



Метилловий ефір 3,4-Диметокси-2-пропілкарбамоїлметоксибензойної кислоти (28 мг, 0,09 ммоль), одержаний у прикладі одержання 6, і сполуку Ar-Me або HetAr-Me (1,2 екв., див. нижче) розчиняли в сухому ТГФ (1 мл) в атмосфері аргону. Суміш охолоджували до 0° і обробляли по краплях LiHMDS (0,273 мл 1 М розчину). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і залишали на ніч. Реакцію зупиняли NH_4Cl (насич., 2 мл), і органічні продукти екстрагували EtOAc (2×2 мл). Об'єднані органічні фази промивали NaCl (насич., 2 мл). Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , упарювали у вакуумі і повторно розчиняли в MeOH (0,350 мл), після чого очищали стандартним очищенням ВЕРХ.

Використовуючи цю процедуру, одержували наступні сполуки:

Приклад 286 (сполука 286)

2-{6-[2-(6-хлорпіразин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 408,4 (MH+); RT=3,33 хв.; чистота (УФ)=91%

HetAr-мі: 2-хлор-6-метилпіразин

Приклад 287 (сполука 287)

2-{6-[2-(3-бромпіразин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 454,3 (MH+); RT=3,26 хв.; чистота (УФ)=86%

HetAr-мі: 2-бром-3-метилпіразин

Приклад 288 (сполука 288)

2-{6-[2-(2,6-дихлорфеніл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ =7,84 (1H, ушир.с), 7,68 (1H, д), 7,34 (2H, д), 7,19 (1H, т), 6,77 (1H, д), 4,66 (2H, с), 4,60 (2H, с), 3,95 (3H, с), 3,86 (3H, с), 3,25 (2H, кв.), 1,48 (2H, м), 0,86 (3H, т).

Ar-Me: 1,3-дихлор-2-метилбензол

Приклад 289 (сполука 289)

2-[2,3-диметокси-6-(2-піридин-4-ілацетил)фенокси]-N-пропілацетамід

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ =8,49 (2H, ушир.с), 8,15 (1H, т), 7,55 (1H, д), 7,24 (2H, д), 6,95 (1H, д), 4,56

(2H, с), 4,44 (2H, с), 3,88 (3H, с), 3,77 (3H, с), 3,09 (2H, кв.), 1,42 (2H, м), 0,81 (3H, т).

HetAr-мі: 4-метилпіридин

Приклад 290 (сполука 290)

2-[2,3-диметокси-6-(2-хінолін-4-ілацетил)фенокси]-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 423,4 (MH+); RT=2,45 хв.; чистота (УФ)=100%

HetAr-мі: 4-метилхінолін

Приклад 291 (сполука 291)

2-[2,3-диметокси-6-(2-піразин-2-ілацетил)фенокси]-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 374,1 (MH+); RT=2,58 хв.; чистота (УФ)=81%

HetAr-мі: 2-метилпіразин

Приклад 292 (сполука 292)

2-{6-[2-(3-бромпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 453,07 (MH+); RT=3,13 хв.; чистота (УФ)=100%

HetAr-мі: 3-бром-4-метилпіридин

Приклад 293 (сполука 293)

2-{6-[2-(3,5-дибромпіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 531,0 (MH+); RT=3,68 хв.; чистота (УФ)=100%

HetAr-мі: 3,5-дибром-4-метилпіридин

Приклад 294 (сполука 294)

2-{6-[2-(6-хлорпіримідин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 408,3 (MH+); RT=3,19 і 3,79 хв. (ймовірно кетонний і енольний ізомер); чистота (УФ)=100%

HetAr-мі: 4-хлор-6-метилпіримідин

Приклад 295 (сполука 295)

2-{6-[2-(4-хлорпіридин-2-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 407,4 (MH+); RT=3,50 хв.; чистота (УФ)=100%

HetAr-мі: 4-хлор-2-метилпіридин

Приклад 296 (сполука 296)

2-{6-[2-(2-хлорпіридин-3-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 407,4 (MH+); RT=3,26 хв.; чистота (УФ)=100%

HetAr-мі: 2-хлор-3-метилпіридин

Приклад 297 (сполука 297)

2-{2,3-диметокси-6-[2-(2-метоксипіридин-4-іл)ацетил]фенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 403,3 (MH+); RT=3,24 хв.; чистота (УФ)=100%

HetAr-мі: 2-метокси-4-метилпіридин

Приклад 298 (сполука 298)

2-{6-[2-(2-ціанопіридин-4-іл)ацетил]-2,3-диметоксифенокси}-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 398,4 (MH+); RT=3,23 хв.; чистота (УФ)=94%

HetAr-мі: 4-метилпіридин-2-карбонітрил

Приклад 299 (сполука 299)

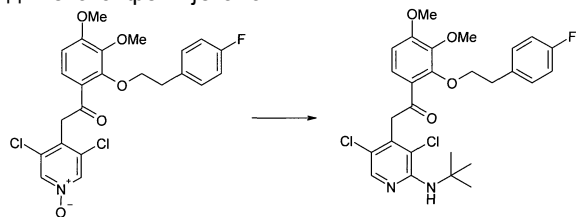
2-[2,3-диметокси-6-(2-піридазин-3-ілацетил)фенокси]-N-пропілацетамід

PX/МС (СПОСІБ В): (m/z) 374,2 (MH+); RT=2,39 хв.; чистота (УФ)=90%

HetAr-мі: 3-метилпіридазин

Приклад 300 (сполука 300)

2-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон

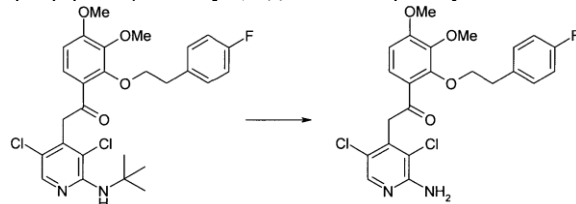


2-(3,5-дихлор-1-оксипіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон, одержаний у прикладі 272, перетворювали в 2-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон відповідно до процедури, описаної в J. Org. Chem. (2007), 72, 4554-57. Чистий 2-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон одержували стандартним очищенням ВЕРХ.

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 535,2 (МН⁺); RT=6,21 хв.; чистота (УФ)=100%

Приклад 301 (сполука 301)

2-(2-аміно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон

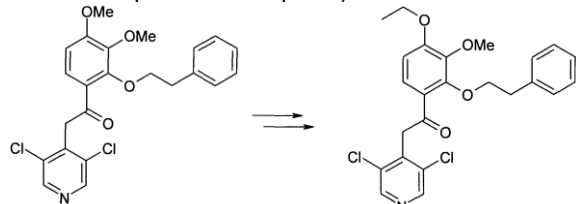


2-(2-трет-бутиламіно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон, одержаний у прикладі 300 (16,5 мг, 0,0308 ммоль), триетилсилан (2 екв.) і ТФА (0,1 мл) у дихлоретані (0,2 мл) нагрівали до 50°C протягом 24 годин. Сиру суміш упарювали у вакуумі, повторно розчиняли в дихлоретані (1 мл) і промивали NaHCO₃ (насич., 2×0,5 мл). Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, і розчинник випарювали у вакуумі. Чистий 2-(2-аміно-3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-{2-[2-(4-фторфеніл)етокси]-3,4-диметоксифеніл}етанон одержували флеш-хроматографією, використовуючи градієнт MeOH у дихлорметані як елюєнт.

РХ/МС (СПОСІБ В): (m/z) 479,3 (МН⁺); RT=4,53 хв.; чистота (УФ)=100%

Приклад 302 (сполука 302)

2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(4-етокси-3-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон



2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(3,4-диметокси-2-фенетилоксифеніл)етанон, одержаний у прикладі 112 (89,3 мг, 0,1 ммоль), обробляли піперидином (0,8 мл) і водою (0,32 мл). Жовту суспензію нагрівали при 90°C протягом 54 годин. Розчинник ви-

парювали у вакуумі. Сиру суміш обробляли NH₄Cl (насич., 1 мл), і органічні продукти екстрагували EtOAc (3×2 мл). Об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄ і упарювали у вакуумі. Очищення методом флеш-хроматографії, використовуючи градієнт EtOAc у толуолі як елюєнт, одержували 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(4-гідрокси-3-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон у формі твердої речовини білого кольору. Вихід 8,6 мг (20%). 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(4-гідрокси-3-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон (5,5 мг, 0,013 ммоль) розчиняли в ДМСО (0,45 мл) і обробляли K₂CO₃ (0,019 мл 1 М водного розчину), потім етилідодом (0,019 мл 1 М розчину в ДМСО). Реакційну суміш залишали при температурі навколишнього середовища протягом 48 годин і очищали стандартним очищенням ВЕРХ. 2-(3,5-дихлорпіридин-4-іл)-1-(4-етокси-3-метокси-2-фенетилоксифеніл)етанон одержували у формі безбарвної твердої речовини. Вихід 3,2 мг (36%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ=8,48 (2H, с), 7,59 (1H, д), 7,27 (4H, м), 7,11 (1H, т), 6,73 (1H, д), 4,48 (4H, м), 4,14 (2H, кв.), 3,78 (3H, з), 3,18 (2H, т), 1,49 (3H, т).

Приклад 303

Тест PDE4

Людський рекомбінантний PDE4 (Gene bank номер доступу NM_006203) інкубували протягом 1 години, відповідно, з тестованою сполукою в концентраціях до 10 мкМ, з цАМФ (1×10⁻⁵ М), і з низькою кількістю (0,021 MBq) радіоактивно міченого цАМФ. Наприкінці інкубації розщеплення субстрату оцінювали по зв'язуванню АМФ зі скляним дробом SPA, що приводить до хемолюмінесценції при зв'язуванні з радіоактивним індикатором. Продукт АМФ інгібує зв'язування радіоактивного індикатора зі скляним дробом і конкурує з люмінесцентним сигналом.

Результати обчислювали як молярні концентрації, що приводять до 50%-ого інгібування розщеплення субстрату в порівнянні з контрольними зразками, і виражали у вигляді -log IC₅₀ (М).

Було показано, що сполуки 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 і 302 є ефективними інгібіторами з -log IC₅₀ (М) вище 6.

Приклад 304

Вивільнення TNFальфа

Мононуклеарні клітини периферичної крові людини (PBMC) відокремлювали від лейкоцитних плівок. Кров змішували із сольовим розчином у відношенні 1:1, і PBMC відокремлювали за допомогою Lymphoprep tubes™ (Nycomed, Норвегія). PBMC суспендували в RPMI1640 з 2% ембріональної телячої сироватки (FCS), pen/strep і 2 mM L-глутаміну в концентрації 5×10⁵ клітин/мл. Клітини попередньо інкубували протягом 30 хвилин з тестованими сполуками в 96-ямоккових планшетах для культури тканин і стимулювали протягом 18 годин ліпополісахаридом у кількості 1 мг/мл (Sigma). Рівень TNF-α вимірювали в супернатанті культури за допомогою імуноферментних аналізів, використовуючи первинні і вторинні біотинізовані антитіла від R&D systems. Результати виражали як значення pIC₅₀, обчислені на основі кривих інгібування,

використовуючи як позитивні контролі секрецію в LPS-стимульованих ямках і як негативні контролі секрецію в нестимульованих клітинах.

Було показано, що сполуки 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 і 293 є ефективними інгібіторами з $-\log IC_{50}$ (M) вище 6.