06-97499

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No 06-97499

54 TITULO **"INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA"**

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL **C07C 235/38** A61K 31/166 A61P 31/18

71 SOLICITANTE **F.HOFFMANN LA ROCHE AG**

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTA D C 27 SET 2006

(FORMA P 10)

F N 23 11 2006

Public cb

SS

1

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-097499- -00000-0000
Fec. 2006-09-27 17:07:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYII
Eva. 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 300

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

2 SOLICITANTE (71)	Nombre F HOFFMANN LA ROCHE AG Dirección Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza Nacionalidad o Domicilio Basilea Suiza Lugar de Constitución Suiza Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail. jlicco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono 3264270 Fax 6069701 E-mail jlicco@lloredacamacho com	C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39 690 713 TP 53 215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre DUNN James Patrick, HIRSCHFELD, Donald Roy, SILVA, Tania y VORA, Harit Dirección 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022, 62 Dalma Drive, Mountain View, CA 94041 771 Privet Court, Sunnyvale, CA 94086 y 234 Escuela Avenue, Apt #2, Mountain View CA 94040 Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No PCT/EP2005/004048 Fecha 15/04/05
Publicación Internacional No WO2005/102989 A1 Fecha 03/11/05

6 Título (54) INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

7 Clasificación Internacional (51) C07C 235/38 A61K31/166 A61P31/18

8 Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	23 04 04	60/565,116
US	23 04 04	60/565 117

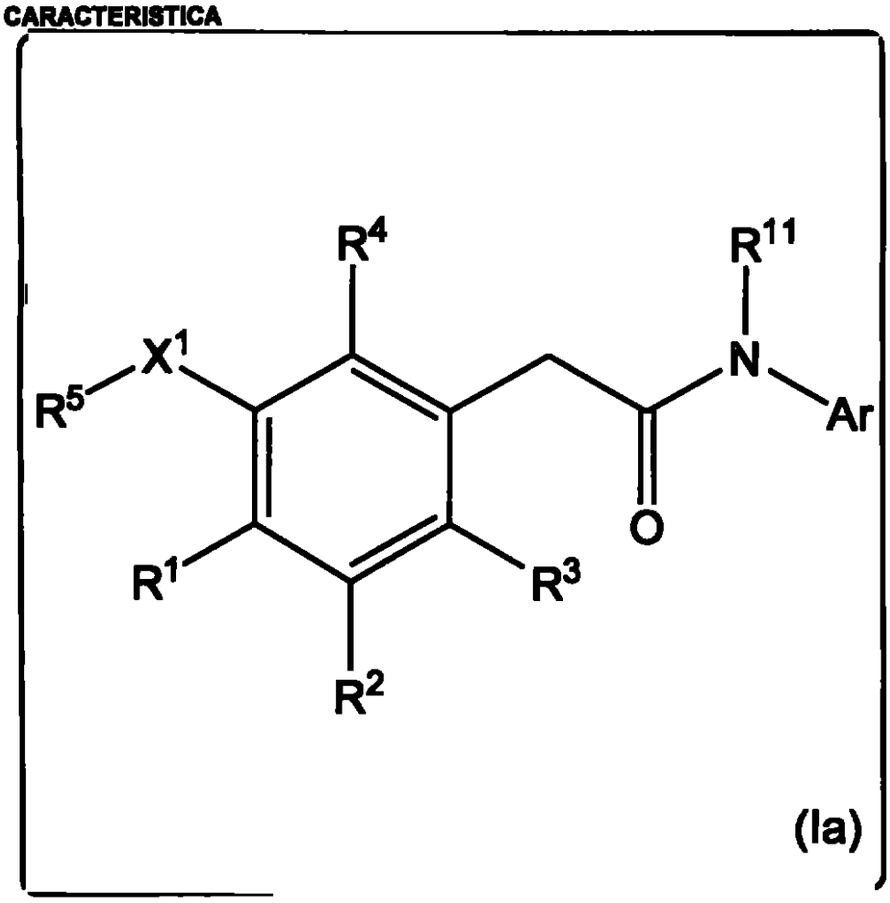
9 Comprobante de Pago No 06-71.056 **Fecha** 14 de Septembre de 2006

1

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Documento de Representación Legal
- [x] Documento de cesión de los Inventores a ROCHE PALO ALTO LLC y de ROCHE PALO ALTO LLC a F.HOFFMANN-LA ROCHE AG
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad
- [x] Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [x] Arte Final 12X12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción

(11) **FIGURA CARACTERISTICA**



(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C C 39 690 713 Usaquén T P 53.215

1

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-097499- -00000-0000
Fec 2006-09-27 17:07:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYYI
Eva. 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 06 71,056
FECHA SEPTIEMBRE 14 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050 00110-6	45285109	14/09/2006	9,205,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL $	463,000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud

En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T P No 53 215

4

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, confiendo a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza

---

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 País Suiza

Este documento publico

2 Ha sido firmado por el Lic. iur Peter Kuster

3 Actuando en calidad de notario publico

4 Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5 en Basel (Basilea) 6 el 18 de agosto 2004

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 8835/13376

9 Sello 10 Firma

Cancillería de Estado Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) Ruedi Egge

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

COMO NOTARIO SEXTO DE CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

31 AGO 2006

JUAN MANUEL OTERO MEDINA NOTARIO

Bogotá, 2 de septiembre 2004

María Mercedes Uricoechea T
Traductora Juramentada
Resolucion 10607/81 Minjusticia

4

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Maria Uricoechea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SET -3 P 12:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO 81 DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

31 AGO 2006

JUAN MANUEL CASTELLANOS
NOTARIO

5

Los abajo firmados, **F HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No 5-83, piso 6o, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos, formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

Dado y firmado

The undersigned, **F HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end, to file petitions, declarations, claims recourses and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially waive registrations to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit

3 AGO 2006

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name before the Office of Industrial Property

Given and signed this 11th day of August 2006

F Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

5

6

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y grupos ciudadanos y residentes suizos de Suiza, me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social, conforme a las leyes de Suiza, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella, y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 junio 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel {ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof, and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true which he attests

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

2 Fr
DR. PETER KUSTER

Alig Prot. 20

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTA QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
31 AGO 2006
JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1 Country Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2 is signed by

3 in his/her function as

4 and certified by the seal of the

Certified

5 in Basel (Bâle) 6 on 18. Aug. 2004

7 by the State Chancery of the Canton of Basel Stadt

8 No. 2235 / 13 226

9 Seal/Stamp 10 Signature

STATE CHANCERY BASLE CITY

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

31 AGO 2006

JUAN MANUEL PEDROZA ESCALEDINA
NOTARIO

Retiro folios 8,9,10
"Estractos y Tarjetas"

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Ruval Technologies S A

Item	Expediente No	06097499	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones Arte final

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACI NAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/004048

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07C235/38, A61K31/167 A61P31/18 C07C235/78, C07C255/54
C07C255/57 C07C311/08, C07C311/46, C07C311/51 C07C317/32,
C07C317/40, C07C317/44, C07C323/49 C07C323/62, C07D207/32,
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7 C07C C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato BEILSTEIN, Dato WPI Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 92/00952 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) 23 de enero de 1992 (1992-01-23) página 9, líneas 9-19, reivindicación 1 ---	1-15
A	J MILTON, ET AL., "ÁCIDOS DE BIARIL TIPOS 1 Y 2 NOVEDOSOS DE IMHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA HIV" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Vol 8, no 19, 6 de octubre de 1998 (1998-10-06), páginas 2623-2628, XP004139590 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, OXFORD, GB ISSN 0960-894X Tabla 4 ---	1-15
A	WO 03/075907 A (TIBOTEC PHARMACEUTICALS) 18 de septiembre de 2003 (2003-09-18) página 43, líneas 13-21, reivindicación 1 --/--	1-15

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorías especiales de documentos citados

A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
22 de Agosto 2005	29/08/2005
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040 Tx, 31 651 epo nl, Fax (+31 70) 340-3016	Funcionario autorizado English, R

Forma PCT/ ISA/ 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

11

8

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP2005/004048

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/EP2005/004048

Documento de Patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la Familia de patentes			Fecha de publicación
WO 9200952	A	23-01-1992	AP	311	A	01-02-1994
			AT	144765	T	15-11-1996
			AU	643056	B2	04-11-1993
			AU	8212091	A	04-02-1992
			BG	61809	B1	30-06-1998
			BG	97265	A	24-03-1994
			CA	2084508	A1	11-01-1992
			CN	1058958	A ,C	26-02-1992
			CN	1107835	A ,C	06-09-1995
			CS	9102102	A3	19-02-1992
			DE	69122963	D1	05-12-1996
			DE	69122963	T2	13-03-1997
			DK	538301	T3	25-11-1996
			WO	9200952	A1	23-01-1992
			EP	0538301	A1	28-04-1993
			ES	2095942	T3	01-03-1997
			FI	930070	A	08-01-1993
			GR	3021829	T3	28-02-1997
			HR	930485	A1	30-06-1996
			HU	64013	A2	29-11-1993
			HU	9500536	A3	30-10-1995
			IE	912208	A1	15-01-1992
			IL	98756	A	18-06-1996
			IL	111924	A	05-12-1996
			JP	8019068	B	28-02-1996
			JP	5507931	T	11-11-1993
			KR	183446	B1	15-05-1999
			LT	848	A ,B	27-02-1995
			LV	10086	A ,B	10-05-1994
			MA	22208	A1	01-04-1992
			MX	9100100	A1	28-02-1992
			NO	930047	A	07-01-1993
			NZ	238763	A	26-10-1993
			OA	9770	A	30-11-1993
			PH	30977	A	23-12-1997
			PL	297608	A1	13-07-1992
			PT	98259	A ,B	30-04-1992
			RO	112855	B1	30-01-1998
			RU	2087465	C1	20-08-1997
			SG	48829	A1	18-05-1998
			SI	9111204	A	30-04-1995
			SK	210291	A3	11-07-1995
			US	5556886	A	17-09-1996
			US	5684049	A	04-11-1997
			ZA	9105334	A	31-03-1993
WO 03075907	A	18-09-2003	AU	2003219158	A1	22-09-2003
			BR	0308588	A	15-02-2005
			CA	2477851	A1	18-09-2003
			WO	03075907	A2	18-09-2003
			EP	1485079	A2	15-12-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C235/38 A61K31/167 A61P31/18 C07C235/78 C07C255/54
C07C255/57 C07C311/08 C07C311/46 C07C311/51 C07C317/32
C07C317/40 C07C317/44 C07C323/49 C07C323/62 C07D207/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/00952 A (JANSSEN PHARMACEUTICA) 23 January 1992 (1992-01-23) page 9, lines 9-19, claim 1	1-15
A	J MILTON, ET AL "Biaryl acids novel non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase types 1 and 2" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol 8, no 19, 6 October 1998 (1998-10-06), pages 2623-2628, XP004139590 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, OXFORD, GB ISSN 0960-894X table 4	1-15
A	WO 03/075907 A (TIBOTEC PHARMACEUTICALS) 18 September 2003 (2003-09-18) page 43, lines 13-21, claim 1	1-15

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 August 2005	29/08/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/004048

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/004048

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 9200952	A	23-01-1992	AP	311	A	01-02-1994
			AT	144765	T	15-11-1996
			AU	643056	B2	04-11-1993
			AU	8212091	A	04-02-1992
			BG	61809	B1	30-06-1998
			BG	97265	A	24-03-1994
			CA	2084508	A1	11-01-1992
			CN	1058958	A ,C	26-02-1992
			CN	1107835	A ,C	06-09-1995
			CS	9102102	A3	19-02-1992
			DE	69122963	D1	05-12-1996
			DE	69122963	T2	13-03-1997
			DK	538301	T3	25-11-1996
			WO	9200952	A1	23-01-1992
			EP	0538301	A1	28-04-1993
			ES	2095942	T3	01-03-1997
			FI	930070	A	08-01-1993
			GR	3021829	T3	28-02-1997
			HR	930485	A1	30-06-1996
			HU	64013	A2	29-11-1993
			HU	9500536	A3	30-10-1995
			IE	912208	A1	15-01-1992
			IL	98756	A	18-06-1996
			IL	111924	A	05-12-1996
			JP	8019068	B	28-02-1996
			JP	5507931	T	11-11-1993
			KR	183446	B1	15-05-1999
			LT	848	A ,B	27-02-1995
			LV	10086	A ,B	10-05-1994
			MA	22208	A1	01-04-1992
			MX	9100100	A1	28-02-1992
			NO	930047	A	07-01-1993
			NZ	238763	A	26-10-1993
			OA	9770	A	30-11-1993
			PH	30977	A	23-12-1997
			PL	297608	A1	13-07-1992
			PT	98259	A ,B	30-04-1992
			RO	112855	B1	30-01-1998
			RU	2087465	C1	20-08-1997
			SG	48829	A1	18-05-1998
			SI	9111204	A	30-04-1995
			SK	210291	A3	11-07-1995
			US	5556886	A	17-09-1996
			US	5684049	A	04-11-1997
			ZA	9105334	A	31-03-1993
WO 03075907	A	18-09-2003	AU	2003219158	A1	22-09-2003
			BR	0308588	A	15-02-2005
			CA	2477851	A1	18-09-2003
			WO	03075907	A2	18-09-2003
			EP	1485079	A2	15-12-2004

13

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
3 de noviembre de 2005 (03.11 2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/102989 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7] C07C 235/38, A61K31/167, A61P31/18, C07C235/78, 255/54 255/57, 311/08, 311/46, 311/51 317/32, 317/40, 317/44, 323/49 323/62, C07D 207/32

(21) Número de Solicitud Internacional PCT/EP2005/004048

(22) Fecha de Registro Internacional 15 de Abril de 2005 (15 04.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación Inglés

(30) Información de Prioridad
60/565,116 23 de Abril de 2004 (23 04.2004) US
60/565,117 23 de Abril de 2004 (23 04.2004) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos) F HOFFMANN LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH)

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante (para US solamente) DUNN, James, Patrick [US/US] 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022 (US). HIRSCHFELD, Donald, Roy [US/US] 62 Dalma Drive, Mountain View CA 94041 (US) SILVA, Tania [PT/US] 771 Privet Court, Sunnyvale, CA 94086 (US). VORA, Harit [US/US], 234 Escuela Avenue, Apt 2, Mountain View CA 94040 (US)

(74) Agente RAUBER, Beat, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH)

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección nacional requerida) AE, AG, AL, AM, AT AU AZ, BA, BB, BG BR BW BY BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM DZ, EC, EE, EG, ES, FI GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV MA, MD MG MK, MN, MW MX MZ, NA, NI, NO NZ, OM, PG, PH, PL, PT RO, RU SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM SY TJ TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM ZW

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma, para toda clase de protección regional requerida) ARIPO (BW GH GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY KG, KZ, MD RU TJ TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY CZ, DE, DK, EE, ES, FI FR, GB, GR, HU IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT RO, SE, SI SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA GN GQ, GW ML, MR, NE, SN, TD, TG).

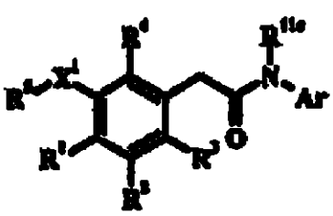
Publicado

Con reporte de Búsqueda Internacional

- *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54)Título INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA



(I)

(57) Resumen La presente invención proporciona compuestos para tratar o prevenir una infección de VIH o tratar el SIDA o el ARC, dicho tratamiento consiste en administrar un compuesto según la fórmula I, en la que Ar, R^1—R^5, R^{11e} y X^1 tienen los significados definidos en esta invención

12

14

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
3 November 2005 (03 11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/102989 A1

(51) International Patent Classification[7] C07C 235/38, A61K 31/167 A61P 31/18 C07C 235/78 255/54 255/57 311/08 311/46 311/51 317/32, 317/40, 317/44, 323/49 323/62 C07D 207/32

(21) International Application Number PCT/EP2005/004048

(22) International Filing Date: 15 April 2005 (15 04.2005)

(25) Filing Language. English

(26) Publication Language. English

(30) Priority Data
60/565 116 23 April 2004 (23.04.2004) US
60/565 117 23 April 2004 (23 04.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): F HOFF MANN LA ROCHE AG [CH/CH] Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors, and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*) DUNN, James, Patrick [US/US] 270 Portola Court, Los Altos, CA 94022 (US) HIRSCHFELD, Donald, Roy [US/US] 62 Dalma Drive, Mountain View CA 94041 (US). SILVA, Tania [PT/US] 771 Privet Court, Sunnyvale, CA 94086 (US). VORA, Harit [US/US] 234 Escuela Avenue, Apt 2, Mountain View, CA 94040 (US)

(74) Agent RAUBER, Beat Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*) AE, AG AL AM AT AU AZ, BA BB BG BR, BW BY BZ, CA CH CN, CO CR, CU CZ DE, DK, DM DZ, EC, EE, EG ES, FI, GB GD GE, GH GM HR, HU ID IL, IN IS JP KE, KG, KM KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS LT LU LV, MA, MD MG MK, MN MW MX MZ, NA NI, NO NZ, OM, PG PH, PL, PT RO RU, SC SD SE, SG SK, SL, SM SY, TJ TM TN TR, TT TZ, UA, UG US, UZ, VC, VN, YU ZA ZM ZW

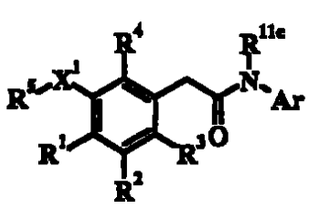
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*). ARIPO (BW GH, GM KE, LS MW MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG ZM, ZW) Eurasian (AM AZ, BY KG KZ, MD RU, TJ, TM), European (AT BE, BG CH CY CZ, DE, DK, EE, ES FI, FR, GB GR, HU IE, IS IT LT LU MC NL, PL, PT RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF BJ CF CG CI, CM, GA GN, GQ, GW ML, MR, NE, SN TD TG)

Published.
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/102989 A1

(54) Title NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds for treating or preventing an HIV infection or treating AIDS or ARC comprising administering a compound according to formula (I) where Ar R^1 R^5 R^{11e} and X^1 are as defined herein.

15

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22557	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No PCT/EP 2005/004048	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 15 04 2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23 04 2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

C07C235/38, A61K31/167, A61P31/18, C07C235/78, C07C255/54, C07C255/57, C07C311/08, C07C311/46, C07C311/51, C07C317/32, C07C317/40, C07C317/44, C07C323/49, C07C323/62, C07D207/32, C07D211/46, C07D213/75, C07D213/82, C07D213/84, C07D231/40, C07D249/14, C07D279/02, C07D295/10, C07D295/12,

Solicitante
F HOFFMANN-LA ROCHE AG

1 Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36

2 Este REPORTE consta de un total de 7 hojas, incluyendo esta carátula

3 Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden

a. ☐ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de _____ hojas, como sigue

☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70 16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas)

☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No I y la Casilla Suplementaria

b ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4 Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems

☒	Casilla No I	Bases del Reporte
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐	Casilla No VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☐	Casilla No VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 14 10.2005	Fecha de terminación de este reporte 21 03 2006
Nombre y dirección de correo de la IPEA European Patent Office-P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas Tel +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax. +31 70 340-3016	Funcionario autorizado English, R Teléfono No +31 70 340-

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

19

16'

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No
PCT/EP2005/004048

Casilla No. I Bases del reporte

1 Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este item

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, en el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propositos de

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3 y 23 1 (b))
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55 2 y/o 55 3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte)

Descripción, páginas

1-147 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, números

1-16 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3 ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (especificar)
☐ cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)

4 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (especificar)
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

28

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1 Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos 16

porque

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos se relaciona con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*)

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos 42 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*)

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa

☒ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos 16

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas

☐ ver Hoja Separada para detalles adicionales.

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud internacional No PCT/EP2005/004048

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Afirmación

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones	1-15
	No	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí	Reivindicaciones	6,11
	No	Reivindicaciones	1-5,7-10,12-15
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí.	Reivindicaciones	1-15
	No	Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70 7)

ver hoja separada

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

El alcance de la reivindicación 16 es tan poco claro (Artículo 6 del PCT) que no es posible realizar ninguna búsqueda significativa o Reporte Internacional de Búsqueda con respecto a esta reivindicación Por consiguiente, esta reivindicación no hace parte del asunto de la presente opinión (Regla 66 1 (e) del PCT)

Re Item V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, referencias y explicaciones que sustentan dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO92/00952 A (Janssen Pharmaceutica) Enero 23, 1992

D2 J Milton, y cols Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8(19), 2623-2628 (XP004139590)

1 **Materia Objeto**

La presente solicitud se refiere a ciertos derivados de N-fenilo y N- heteroaril fenil-acetamida que son inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTRs) y que por consiguiente con útiles en el tratamiento y prevención de la infección por HIV y en el tratamiento del SIDA y de complejos relacionados con SIDA (CRS) Ciertos derivados de la N-fenil-3-fenoxi-fenilacetamida son reivindicados per se

2 **Novedad**

El documento D1 revela (reivindicación 1, página 9, líneas 9-19) ciertos derivados de □-anilinofenilacetamida y tioacetamida y su uso en el tratamiento de VIH, SIDA y CRS El documento D2 revela (tabla 4, compuesto 25) un derivado de fenilacetamida como inhibidor de la transcriptasa reversa Ninguno de estos compuestos cae dentro del alcance de las presentes reivindicaciones 1-15 Por consiguiente, se considera que la materia objeto de las reivindicaciones 1-15 es nueva y satisface los requisitos del Artículo 33(2) del PCT

3 **Nivel inventivo**

La presente solicitud no cumple los criterios del Artículo 33(1) del PCT, dado que la materia objeto de las reivindicaciones 1-5,7-10,12-15 no tiene nivel inventivo a la luz del Artículo 33(3) del PCT

El documento D1 es visto como el arte previo más cercano a la materia objeto de las reivindicaciones 1-15, y revela (reivindicación 1, página 9, líneas 9-19) ciertos derivados de □-anilinofenilacetamida y su uso en el tratamiento de VIH, SIDA y CRS Estos compuestos del arte previo difieren de aquellos en la presente solicitud en que los primeros tienen un sustituyente anilino en la posición α del grupo fenilacetamida y tienen un grupo fenilo o heteroarilo como sustituyente del átomo de Nitrógeno como en la presente invención

Los datos farmacológicos son presentados por el solicitante (página 145, tabla 2) pero no es claro qué representan estos datos Está implícito (página 144, líneas 27-28) que estos datos son valores IC_{50}, pero esto no se encuentra de manera explícita y en todo caso no hay indicación de las unidades en las que están expresados estos valores (posiblemente □M o nM,) De esta manera, no es posible hacer una comparación directa de estos datos farmacológicos con aquellos presentados en D1 (página 34) y no es posible determinar cuál es el efecto técnico producido por el uso de los compuestos de la presente invención en lugar de aquellos de D1

El problema a resolver por la presente invención, puede por lo tanto ser entendido como el hecho de proporcionar compuestos alternativos para el tratamiento y prevención de la infección por VIH y para el tratamiento del SIDA y de CRS No hay nada en D1 que sugiera que los compuestos de la presente solicitud puedan ser útiles para estos propósitos

Sin embargo, asumiendo que los datos incompletos presentados por el solicitante (página 145) muestran que los compuestos mencionados son activos, estos sólo representan un intervalo muy pequeño de compuestos en comparación con el alcance de compuestos reclamados por la presente reivindicación 1 De manera particular, todos los compuestos que al parecer son activos tienen un grupo 3-cianofenilo (R_5), oxígeno (X^1) y un grupo 4-sulfamoilfenil (Ar)

En ausencia de datos farmacológicos para un intervalo más amplio de compuestos de fórmula (I), no se puede reconocer el nivel inventivo para las reivindicaciones 1-5, 7-10, 12-15, y no se puede considerar que estas reivindicaciones cumplen con los requisitos del Artículo 33(3) del PCT

Se considera que la materia objeto de las reivindicaciones 6,11 tiene nivel inventivo dado que los compuestos mencionados en estas reivindicaciones tienen todos R^5= ciano, X^1= oxígeno y Ar= 4-sulfamolifenil

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22557	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No PCT/EP2005/004048	International filing date *(day/month/year)* 15 04 2005	Priority date *(day/month/year)* 23 04 2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C235/38, A61K31/167, A61P31/18, C07C235/78, C07C255/54, C07C255/57, C07C311/08, C07C311/46, C07C311/51, C07C317/32, C07C317/40, C07C317/44, C07C323/49, C07C323/62, C07D207/32, C07D211/46, C07D213/75, C07D213/82, C07D213/84, C07D231/40, C07D249/14, C07D279/02, C07D295/10, C07D295/12,		
Applicant F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36

2 This REPORT consists of a total of 7 sheets including this cover sheet

3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising

a ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets as follows

☐ sheets of the description claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions)

☐ sheets which supersede earlier sheets but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box

b ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) containing a sequence listing and/or tables related thereto in computer readable form only as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)

4 This report contains indications relating to the following items

☒ Box No. I Basis of the opinion

☐ Box No II Priority

☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty inventive step and industrial applicability

☐ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement

☐ Box No VI Certain documents cited

☐ Box No VII Certain defects in the international application

☐ Box No VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 14 10 2005	Date of completion of this report 21 03 2006
Name and mailing address of the international preliminary examining authority European Patent Office P B 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Pays Bas Tel +31 70 340 2040 Tx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 3016	Authorized Officer English, R Telephone No +31 70 340-

23

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2005/004048

Box No I Basis of the report

1 With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item

☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of

☐ International search (under Rules 12 3 and 23 1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12 4)
☐ International preliminary examination (under Rules 55 2 and/or 55 3)

2 With regard to the **elements*** of the International application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*

Description, Pages

1-147 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

☐ the description, pages
☐ the claims, Nos
☐ the drawings, sheets/figs
☐ the sequence listing *(specify)*
☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70 2(c))

☐ the description, pages
☐ the claims, Nos
☐ the drawings, sheets/figs
☐ the sequence listing *(specify)*
☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded "*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2005/004048

Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1 The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application,

☒ claims Nos 16

because

☐ the said international application, or the said claims Nos relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify)

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☒ no international search report has been established for the said claims Nos 16

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/EP2005/004048

Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1 15
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	6,11
	No	Claims	1-5,7-10,12 15
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-15
	No	Claims	

2 Citations and explanations (Rule 70 7)

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The scope of claim 16 is so unclear (Article 6 PCT) that no meaningful search or International Search Report is possible with regard to this claim Consequently, this claim is not the subject of the present opinion (Rule 66 1(e) PCT)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents

D1 WO92/00952 A (Janssen Pharmaceutica) 23 January 1992

D2 J Milton, et al , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8(19), 2623-2628 (XP004139590)

1 **Subject-matter**

The present application concerns certain N-phenyl and N-heteroaryl phenylacetamide derivatives which are non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and consequently useful in the treatment and prevention of HIV infection and in treating AIDS and AIDS-related complex (ARC) Certain N-phenyl-3-phenoxyphenylacetamide derivatives are claimed per se

2 **Novelty**

Document D1 discloses (claim 1, page 9, lines 9-19) certain α-anilinophenylacetamide and -thioacetamide derivatives and their use in the treatment of HIV, AIDS and ARC Document D2 discloses (table 4, compound 25) a phenylacetamide derivative as an inhibitor of reverse transcriptase None of these compounds falls within the scope of the present claims 1-15 Consequently, the subject-matter of claims 1-15 is considered to be new and to satisfy the requirements of Article 33(2) PCT

3 **Inventive step**

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-5,7-10,12-15 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-15, and discloses (claim 1, page 9, lines 9-19) certain α-anilinophenyl-acetamide derivatives and their use in the treatment of HIV, AIDS and ARC These prior-art compounds differ from those of the present application in that the former have an anilino substituent in the α-position of the phenylacetamide group and do have a phenyl or heteroaryl group as the N-substituent as in the present invention

Pharmacological data are presented by the applicant (page 145, table 2) but it is not clear what these data represent It is implied (page 144, lines 27-28) that these data are IC_{50} values, but this is not explicit and in any case there is no indication of what units these values are expressed in (μM or nM possibly) Thus, it is not possible to make a direct comparison of these pharmacological data with those presented in D1 (page 34) and it is not possible to determine what technical effect is brought about by the use of the compounds of the present invention in place of those of D1

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds for the treatment and prevention of HIV infection and for treating AIDS and ARC There is nothing in D1 to suggest that the compounds of the present application would be useful for these purposes

However, assuming that the incomplete data presented by the applicant (page 145) do show that the compounds concerned are active, they only represent a very narrow range of compounds compared to the scope of compounds claimed in present claim 1 In particular, all the compounds shown to be active have a 3-cyanophenyl group for R^5, oxygen for X^1 and a 4-sulphamoylphenyl group for Ar

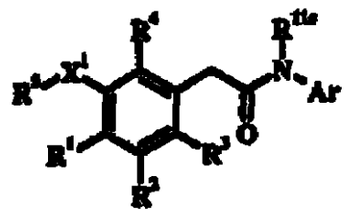
In the absence of pharmacological data for a wider range of compounds of present formula (I), no inventive step can be acknowledged for claims 1-5,7-10,12-15 and these claims cannot be considered to satisfy the requirements of Article 33(3) PCT

The subject-matter of claims 6,11 is considered to involve an inventive step since the compounds named in these claims all have R^5 = cyano, X^1 = oxygen and Ar = 4-sulphamoylphenyl

INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos para tratar o prevenir una infección de VIH o tratar el SIDA o el ARC, dicho tratamiento consiste en administrar un compuesto según la fórmula I, en la que Ar, R^1-R^5, R^{11c} y X^1 tienen los significados definidos en esta invención



(I)

INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

La invención se refiere al ámbito de la terapia antivírica y, en particular a los compuestos no nucleósidos que inhiben la transcriptasa inversa del VIH y son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) La invención proporciona nuevos compuestos N-fenil-fenilacetamida de la fórmula I para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades mediadas por el VIH, el SIDA y el ARC, empleando dichos compuestos en monoterapia o en terapia de combinación

El virus de la inmunodeficiencia humana VIH es el agente causal del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida(SIDA), una enfermedad caracterizada por la destrucción del sistema inmune, en especial de las células $CD4^+$ T, con una mayor propensión a adquirir infecciones oportunistas La infección de VIH está asociada además con un complejo precursor relacionado con el SIDA (ARC), un síndrome caracterizado por síntomas tales como una linfoadenopatía generalizada y persistente, fiebre y pérdida de peso

Como rasgo común con otros retrovirus, el genoma del VIH codifica precursores de proteínas conocidos como gag y la gag-pol que la proteasa vírica procesa para transformarlos en la proteasa, transciptasa inversa (RT), endonucleasa/integrasa y proteínas integrales maduras de núcleo vírico La interrupción de este proceso impide la producción de virus infecciosos normales Se han efectuado esfuerzos considerables para controlar el VIH mediante la inhibición de encimas codificadas por virus

La quimioterapia actualmente disponible se dirige contra dos enzimas víricas cruciales la proteasa de VIH y la transcriptasa inversa de VIH (J S G, Montaner y col , Terapia antirretrovírica 'estado de la técnica', Biomed & Pharmacother 1999, 53 63-72, R W Shafer y D A Vuitton, Terapia retrovírica muy activa (HAART) para el tratamiento de la infección con virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, Biomed & Pharmacother 1999, 53 73-86, E De Clercq, Nuevos desarrollos de la quimioterapia anti-VIH, Curr Med Chem 2001, 8 1543-1572) Se han identificado dos grupos generales de inhibidores RTI los inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (NRTI) y los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa

Los NRTI son por ejemplo análogos de 2',3'-didesoxinucleósidos (ddN) que tienen que fosforilarse antes de interaccionar con la RT vírica Los trifosfatos correspondientes actúan como inhibidores competidores o sustratos alternativos de la RT vírica Una vez incorporados a los ácidos nucleicos, los análogos de nucleósidos terminan el proceso de prolongación de la cadena La transcriptasa inversa del VIH tiene la capacidad de editar el DNA, esta capacidad permite a las cepas resistentes superar el bloqueo por eliminación del análogo de nucleósido y continuar la prolongación Los NRTI empleados actualmente a nivel clínico incluyen la zidovudina (AZT), la didanosina (ddI), la zalcitabina (ddC), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC) y el tenofovir (PMPA)

Los NNRTI se descubrieron por primera vez en 1989 Los NNRTI son inhibidores alostéricos que se fijan de modo rever-

sible en el sitio de fijación de no sustrato de la transcriptasa inversa del VIH, alterando de este modo la forma del sitio activo o bloqueando la actividad de la polimerasa (R W Buckheit, Jr , Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa perspectivas de nuevos compuestos terapéuticos y estrategias para el tratamiento de la infección de VIH, Expert Opin Investig , Drugs 2001, 10(8)1423-1442, E De Clercq, El rol de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (NNRTI) en la terapia de la infección VIH-1, Antiviral Res 1998, 38 153-179, E De Clercq, Nuevos desarrollos en la quimioterapia anti-VIH, Current Medicinal Chem 2001, 8(13) 1543-1572, G Moyle, Los roles emergentes de los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa en la terapia antivírica, Drugs 2001, 61(1) 19-26) Aunque en el laboratorio se han identificado más de treinta grupos estructurales de NNRTI, solo tres compuestos se han autorizado en la terapia anti-VIH efavirenz, nevirapina y delavirdina

A pesar de que inicialmente se consideraron como un grupo de compuestos prometedores, los estudios "in vitro" e "in vivo" pronto pusieron de manifiesto que los NNRTI presentan una barrera baja a la emergencia de cepas de VIH resistentes a los fármacos y toxicidad específica de grupo La resistencia a un fármaco se desarrolla a menudo con una mutación de un solo punto de la RT La terapia de combinación con los NRTI, PI y NNRTI ha reducido notablemente en muchos casos las cargas víricas y ralentizado la progresión de la enfermedad, a pesar de ello sigue habiendo problemas terapéuticos significativos (R M Gulick, Eur Soc Clin

Mibrobiol and Inf Dis 2003, 9(3) 186-193) Los cócteles no son efectivos en todos los pacientes, las reacciones adversas potencialmente graves pueden surgir y el virus VIH se reproduce con rapidez, demostrando que es capaz de crear variantes mutantes de proteasa y transcriptasa inversa resistentes a los fármacos Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de fármacos mas seguros que desplieguen actividad contra las cepas salvajes y resistentes de aparición más frecuente del virus VIH

Se ha constatado que ciertos compuestos N-fenil-fenil-acetamida poseen muchas propiedades farmacológicas

En el US-20030187068 (H Miyachi y col) se describen compuestos N-fenil-fenilacetamida que son ligandos de receptores de peroxisoma activados con proliferadores (PPARα)

En el documento US 20030220241 (D Defoe-Jones y col) se describe el uso de compuestos N-fenil-fenilacetamida para la obtención de conjugados de proteína con una transferasa de prenil-proteína, que se rompen por acción del antígeno específico de la próstata y son útiles para el tratamiento del cáncer En WO9917777 (J S Desolms y col) se describen compuestos de transferasa de prenil-proteína, entre los que se incluyen las N-fenil-fenilacetamidas

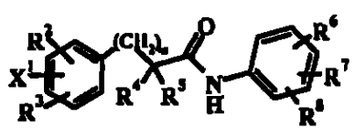
Los compuestos N-fenil-3-fenoxi-fenilacetamida sustituidos sobre fenilo se han descrito en WO 01/21596 (A A Mortlock y col) como inhibidores de la aurora-2-cinasa, que son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades proliferantes

Los compuestos N-fenil-3-fenoxi-fenilacetamida sustituidos sobre fenoxi se han descrito en WO 2000059930 como inhibidores de la transferasa de la prenil-proteína

Los compuestos N-fenil-3-fenoxi-fenilacetamida sustituidos sobre fenilo se han descrito en US-2003011435 (K Tani y col) como antagonistas del receptor EP4, que son potencialmente utiles para suprimir la producción del TNF-α y para inducir la producción de la IL-10

Se han descrito compuestos benzanilida en el documento WO9965874 (Y Ohtake y col) como antagonistas de la vasopresina

Los compuestos N-fenil-fenilacetamida 1, en los que R^1 puede estar sustituido por arilo, X puede ser O, n puede ser 0, R^4 y R^5 pueden ser hidrogeno, se han descrito en el documento WO9315043 (T Oe y col) como inhibidores de la acetil-CoA, colesterol-O-aciltransferasa, son utiles para reducir los niveles de lipidos en sangre y para tratar la arteriosclerosis

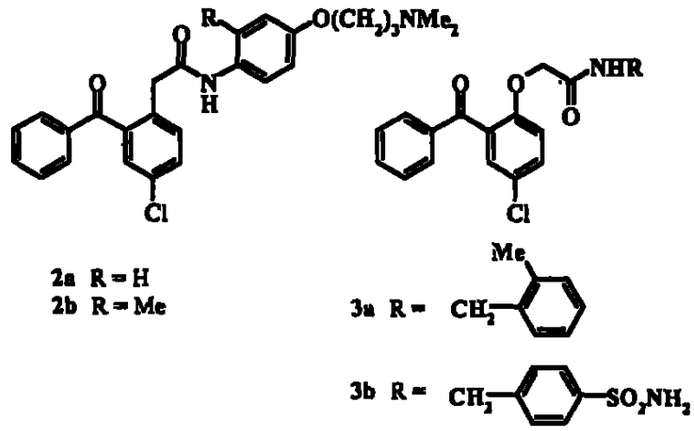


(1)

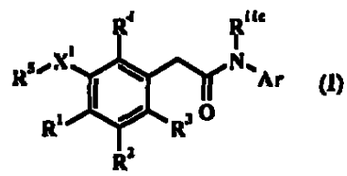
Se han utilizado también las N-fenil-fenilacetamidas como compuestos intermedios de síntesis para la obtención de compuestos farmacológicamente activos Se han publicado N-(2-carboalcoxi-5-cloro-fenil)-fenilacetamidas (A Kreimeyer y col , J Med Chem 1999 42 4394-4404, J J Kulagowski y col , J Med Chem 1994 37 1402-1405, K Ackermann y col ,

WO 97/26244), N-(2-ciano-5-cloro-fenil)-fenilacetamidas (M Rowley y col , J Med Chem 1997 40 4053-4068, R W Carling y col , J Med Chem 1997 40 754-765 y N-(2-nitrofenil)-fenilacetamidas (J F W Keana y col , WO 96/22990) y se han utilizado como compuestos intermedios para la síntesis del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) del sitio glicina Se han investigado los ligandos NMDA para el tratamiento de trastornos del SNC considerando que estaban relacionados por la muerte neuronal provocada por una sobreestimulación del receptor postsináptico, sensible al ácido N-metil-D-aspártico Entre dichos trastornos se incluyen la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia y la isquemia cerebral Estos compuestos e indicaciones no guardan relación con la presente invención

Se ha constatado que los compuestos 2-benzoil-fenil-N-[fenil]-acetamida 2a y 2b inhiben la transcriptasa inversa del HIV-1 (P G Wyatt y col , J Med Chem 1995, 38(10) 1657-1665) Las investigaciones ulteriores han identificado compuestos relacionados, p ej la 2-benzoil-feniloxi-N-[fenil]-acetamida, 3a, y un derivado sulfonamida derivado, 3b, que también inhiben la transcriptasa inversa (J H Chan y col , J Med Chem 2004, 47(5) 1175-1182, C L Webster y col , WO01/17982)



Un objeto de la presente invención es (i) el uso de los compuestos de la fórmula I



en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S-, $-CH_2-$ y -C(O)-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, nitro y ciano, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u $-O-CH_2CH_2-$,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, nitro y ciano,

R^5 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-hidroxipiridina, pirimidinilo, indol, pirazinilo y pirrolilo, en el que, dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, acilamino, acilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoilo, N-(alquil C_{1-6})-carbamoílo, N,N-di(alquil C_{1-6})-carbamoílo, alquinol, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2N(CH_3)_2$, nitro y ciano, dicho alquilo y dicho cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo, hidroxi, alcoxi, tiol, alquiltio, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilamino,

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí en cada caso entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno, ciano, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, acilo C_{1-6}, nitro, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, hidroxilo, $-X^2(CH_2)_pS(O)_nNR^8R^9$, $-(CH_2)_pCOOR^{11}$, $-X^2(CH_2)_pNH-$

$C(O)NHR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{8a}R^{9a}$, $X^2(CH_2)_pN-R^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_pCOOR^{10}$, $-X^2(CH_2)_pCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$, o,

un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno, aminoacilo C_{1-6}, ciano y $NR^{8b}R^{9b}$,

R^8 y R^9 tomados con independencia entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 y se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CHR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} o arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o,

(ii) R^8 y R^9, juntos, son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_o-$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{8a} y R^{9a} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $C(=O)CO_2R^{11}$ y SO_2R^{10} o

(ii), juntos, son $(CH_2)_rSO_2$ o $(CH_2)_2S(O)_p(CH_2)_2$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ o $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es O- o $-S(O)_n-$,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un número entero de 4 a 6,

p es un numero entero de 0 a 6,

r es un numero entero de 3 a 4,

s es un número entero de 1 a 2,

u es un número entero de 2 a 3, y,

y de los hidratos, solvatos y sales de los mismos,

para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una infección de VIH o a prevenir una infección de VIH o a tratar el SIDA o el ARC

Otros objetos de la presente invención son (ii) el uso de los compuestos de la fórmula I según el apartado (i) en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S -, $-CH_2-$ y -C(O)-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, nitro y ciano, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u $-O-CH_2CH_2-$,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, nitro y ciano,

R^5 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-hidroxipiridina, pirimidinilo, indol, pirazinilo y pirrolilo, en el que, dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre si entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, acilamino, acilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoílo, N-(alquil C_{1-6})-carbamoílo, N,N-di(alquil C_{1-6})-carbamoílo, nitro y ciano, dicho alquilo y dicho cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por

uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo, hidroxi, alcoxi, tiol, alquiltio, halogeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilamino,

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí en cada caso entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno, ciano, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, amino-(alquil C_{1-6})-sulfonilo, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, acilo C_{1-6}, nitro, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, hidroxilo, $-X^2(CH_2)_pS(O)_nNR^8R^9$, $-(CH_2)_pCOOR^{11}$, $-X^2(CH_2)_pNH-C(O)NHR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{8a}R^{9a}$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S-(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_pCOOR^{10}$, $-X^2(CH_2)_pCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$, o,

un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno, aminoacilo C_{1-6} y $NR^{8b}R^{9b}$,

R^8 y R^9 tomados juntos, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CHR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N-[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente

sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, (ii) R^8 y R^9, juntos, son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_o-$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{8a} y R^{9a} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $C(=O)CO_2R^{11}$ y SO_2R^{10} o (ii), juntos, son $(CH_2)_rSO_2$, $(CH_2)_2S(O)_p(CH_2)_2$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ o $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es O- o $-S(O)_n-$,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un numero entero de 4 a 6,

p es un número entero de 0 a 6,

r es un número entero de 3 a 4,

s es un numero entero de 1 a 2,

u es un número entero de 2 a 3, y,

de los hidratos, solvatos y sales de los mismos, para la fabricación de un medicamento destinado a tratar una infección de VIH o prevenir una infección de VIH o tratar el SIDA o el ARC

(iii) Uso de los compuestos de la fórmula I segun el apartado (i) o (ii), en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S -, $-CH_2-$ y -C(O)-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halógeno, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u $-O-CH_2CH_2-$,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno,

R^5 es arilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-hidroxipiridina, pirimidinilo, indol, pirazinilo y pirrolilo, en el que, dicho arilo y dicho heteroarilo están sin sustituir o sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno, $-C\equiv CCH_2OH$, $-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$ y ciano,

Ar es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, halo-

alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, ciano, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, acilo C_{1-6}, nitro, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, hidroxilo, $-X^2(CH_2)_pS(O)_nNR^8R^9$, $-(CH_2)_pCOOR^{11}$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{8a}R^{9a}$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_p-COOR^{10}$, $-X^2(CH_2)_pCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$, o un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno, aminoacilo C_{1-6}, ciano y $NR^{8b}R^{9b}$,

R^8 y R^9 tomados juntos, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CHR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N-[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, (ii) R^8 y R^9, juntos, son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_o-$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{8a} y R^{9a} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $C(=O)CO_2R^{11}$ y SO_2R^{10} o (ii) juntos son $(CH_2)_rSO_2$ o $(CH_2)_2S(O)_p(CH_2)_2$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ o $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos;

R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es O- o $-S(O)_n-$,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un número entero de 4 a 6,

p es un número entero de 0 a 6,

r es un número entero de 3 a 4,

s es un numero entero de 1 a 2,

u es un numero entero de 2 a 3, y

de los hidratos, solvatos y sales de los mismos

(iv) Uso de los compuestos de la fórmula I según el apartado (iii), en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S -, $-CH_2-$ y -C(O)-,

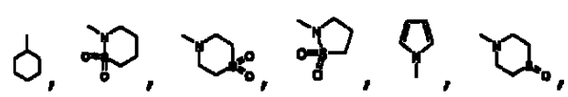
R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, metoxi, cloro y bromo, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u $-O-CH_2-CH_2-$,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y fluor,

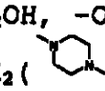
R^5 es fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por metilo, etilo, CHF_2, CF_3, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$, cloro, bromo, flúor, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2N(CH_3)_2$ y ciano,

o piridinilo, dicho piridinilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por metilo y ciano,

Ar es fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por metilo, etilo, i-propilo,



$-CF_3$, metoxi, cloro, fluor, ciano, hidroxilo, $-SCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NCH_3CH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CHCH_3OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2NH($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2NHCOCH_2CH_3$,

$-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2($  $)$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2-CH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NH-COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$, $-SO_2NHCO($  $)$, $-SO_2NH($  $)$, $-SO_2NHCOCH(i\text{-propil})NH_2$, $-SO_2NHCH_2CH_2SCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2OCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$, $-SO_2NHCOCH_2OH$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_2CH_2NH_2$, $-SO_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CN$, $-SO_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O(CH_2)_3SO_2NH_2$, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOCH_3$, $-OCH_2CN$, $-OCH_2CHOHCH_2OH$, $-OCH_2CH_2CHOHCH_2OH$, $-SCH_2COOCH_3$ $-COOCH_3$, $-COOH$, $-COCH_2($  $)$, $-COCH_2($  $)$, $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $CH_2CH_2CH_2COOCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCOOCH_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$ y $-NCH_3SO_2CH_3$, o un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por metilo, metoxi, $-SCH_3$ y $-NHCOOCH_3$,

R^{11c} es hidrógeno o metilo, y

de los hidratos, solvatos y sales de los mismos

(v) Uso de un compuesto de la fórmula I segun el apartado (i), dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

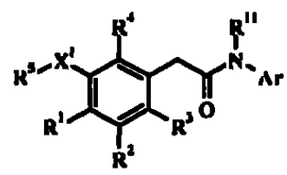
2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida, y

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

en cada caso, el compuesto puede estar en forma de sal o en forma neutra de los anteriores

(vi) Un compuesto segun la fórmula Ia



(Ia)

en la que

X^1 es -O-,

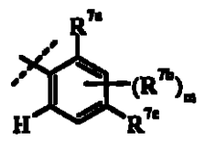
R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano, o, (ii) R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u $-O-CH_2CH_2-$ con la condición de que R^1 no sea hidrógeno,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, nitro y ciano,

R^5 es arilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2NMe_2$, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo

C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, halógeno, nitro y ciano, dicho alquilo y dicho cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo, hidroxi, alcoxi, tiol, alquiltio, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilamino,

Ar es un anillo fenilo sustituido según la fórmula IIa con la condición de que R^{7a} y R^{7c} no sean ambos hidrógeno o si R^{7c} es hidrógeno, entonces R^{7a} es cloro



IIa

R^{7a} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno y ciano,

R^{7b} se elige con independencia de su aparicion entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, $SO_2NR^{11a}R^{11b}$, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, aminoacilo, acilo, $CONR^8R^9$, nitro, ciano, heteroalcoxi C_{1-6}, $-X^2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNH-S(O)_2NR^8R^9$ y $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$,

R^{7c} se elige entre el grupo formado por heteroalcoxi C_{1-6}, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2CH_2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$,

$X^6(CH_2)_vCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$,

R^8 y R^9 tomados independientemente entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)C-R^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} o arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, juntos son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_o-$ o $(CH_2)_rS(O)_n$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a} y R^{11b} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ o $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-10}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_sOR^{11}$, o $-CH_2-CH(OH)CH_3$, $-CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es -O- o $-S(O)_n-$,

m es un número entero de 0 a 2,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un numero entero de 4 a 6,

p es un número entero de 0 a 6,

r es un numero entero de 3 a 4,

s es un número entero de 1 a 2,

u es un número entero de 2 a 3,

v es un número entero de 2 a 6, y

los hidratos, solvatos y sales de adición de ácido o sales de la base conjugada del mismo

(vii) Un compuesto de la fórmula Ia segun el apartado (vi), en la que

X^1 es -O-,

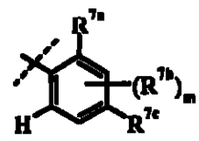
R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halógeno, o R^1 y R^2 , juntos, son -O-CH=CH-, con la condición de que R^1 no sea hidrógeno,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno,

R^5 es arilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo for-

mado por alquilo C_{1-6}, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2NMe_2$, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano y halógeno,

Ar es un anillo fenilo sustituido según la fórmula IIa con la condición de que R^{7a} y R^{7c} no sean ambos hidrógeno o si R^{7c} es hidrógeno, entonces R^{7a} es cloro



IIa

R^{7a} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno y ciano,

R^{7b} se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, $SO_2NR^{11a}R^{11b}$, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-6}, dialquilamino C_{1-6}, aminoacilo, acilo, $CONR^8R^9$, nitro, ciano, heteroalcoxi C_{1-6}, $-X^2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNH-S(O)_2NR^8R^9$ y $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$,

R^{7c} se elige entre el grupo formado por heteroalcoxi C_{1-6}, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2CH_2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $X^6(CH_2)_vCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$,

R^8 y R^9 con independencia entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el

grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, juntos son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_o-$ o $(CH_2)_rS(O)_n$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a} y R^{11b} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-10}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)-CH_3$, $-CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es O- o $-S(O)_n-$,

m es un numero entero de 0 a 2,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un número entero de 4 a 6,

p es un numero entero de 0 a 6,

r es un número entero de 3 a 4,

s es un numero entero de 1 a 2,

u es un número entero de 2 a 3,

v es un número entero de 2 a 6, y,

hidratos, solvatos y sales de adición de ácido o sales de la base conjugada de los mismos

(viii) Un compuesto de la fórmula Ia según el apartado (vi), en la que

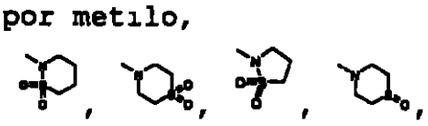
X^1 es -O-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrogeno, metilo, etilo, i-propilo, metoxi, cloro y bromo, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH-,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y flúor,

R^5 es fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por metilo, etilo, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$, cloro, bromo, flúor, $-C{\equiv}C-CH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2N(CH_3)_2$ y ciano,

Ar es fenilo, en el que dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por metilo,



$-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NCH_3CH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CHCH_3OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2($  $)$, $-SO_2NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2NH($  $)$, $-SO_2($  $)$, $-SO_2NHCOCH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCO-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_2CH_3$, $--SO_2NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-SO_2NHCO-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$, $-SO_2NHCO($  $)$, $-SO_2NH($  $)$, $-SO_2NHCOCH(i-propil)NH_2$, $-SO_2NHCH_2CH_2SCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_3$, $-SO_2NCH_3CO-CH_2OCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2NHCOCH_2OH$, $-SO_2NHCOCH_2-CH_2COOH$, $-SO_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2NH_2$, $-SO_2CH_2CH_2CN$, $-SO_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O(CH_2)_3SO_2NH_2$, $-OCH_2CN$, $-OCH_2CHOHCH_2OH$, $-OCH_2CH_2CHOHCH_2OH$, $-COOCH_3$, $-COOH$, $-COCH_2($  $)$, $-COCH_2($  $)$, $-N(CH_3)_2$ y $-NHCOCOOCH_2CH_3$,

R^{11} es hidrógeno o metilo, y

los hidratos, solvatos y sales de adicion de ácido o sales de la base conjugada del mismo

(ix) Un compuesto de la fórmula Ia segun la reivindicación 6, dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida, o,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica

(x) Un compuesto de la fórmula Ia según uno cualquiera de los apartados de (vi) a (ix) para el uso de medicamento

(xi) Uso del compuesto de la fórmula Ia segun uno cualquiera de los apartados de (vi) a (ix) para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

(xii) Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya definido en uno cualquiera de los apartados de (i) a (xi) y un excipiente farmacéuticamente inerte

(xiii) Una composición farmacéutica según el apartado (xii) destinada al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

El término "un" o "una" entidad utilizado en esta descripción se refiere a una o a varias entidades, por ejemplo, un compuesto indica uno o varios compuestos, pero por lo menos un compuesto Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o varios" y "por lo menos unos" pueden utilizarse indistintamente en esta descripción

La frase "tal como se ha definido anteriormente" se refiere a la primera definición establecida en el resumen de la invención

El término "opcional" u "opcionalmente" utilizado en esta descripción significa que el acontecimiento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir, pero no necesariamente y que en la descripción se incluyen los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurren y aque-

llos en los que no Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que el resto puede ser hidrógeno o un sustituyente

El término "alquilo C_{1-6}" utilizado en esta descripción denota un resto hidrocarburo saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono Los ejemplos de grupos alquilo incluyen pero no se limitan a grupos alquilo inferior incluidos el metilo, etilo, propilo, i-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo

El término "haloalquilo" utilizado en esta descripción denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, ya definido antes, en el que 1, 2, 3 o más átomos de hidrógeno están sustituidos por halógeno Son ejemplos de ello el 1-fluormetilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, trifluormetilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoretilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoretilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo o 2,2,2-trifluoretilo

El término "cicloalquilo C_{3-8}" utilizado en esta descripción denota un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo

El término "arilo" utilizado en esta descripción significa un grupo aromático monocíclico o policíclico, que contiene átomos de carbono y de hidrógeno Los ejemplos de grupos arilo idóneos incluyen, pero no se limitan a fenilo, tolilo, indenilo y 1- o 2-naftilo, así como restos carbocí-

cíclicos fusionados sobre anillos bencénicos, por ejemplo el 5,6,7,8-tetrahidronaftilo Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes idóneos, dichos sustituyentes incluyen alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquilcarbamoílo, nitro y ciano

Un "grupo heteroarilo" o "heteroaromático" utilizado en esta descripción significa un anillo aromático monocíclico o policíclico que contiene hasta 15 átomos de carbono, átomos de hidrógeno y uno o varios heteroátomos, con preferencia de 1 a 3 heteroátomos, elegidos con independencia entre sí entre nitrógeno, oxígeno y azufre Los expertos en la materia saben perfectamente que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos marcado que sus réplicas formadas exclusivamente con carbonos Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo solo necesita tener un cierto grado de carácter aromático Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a piridinilo, N-óxido de piridina, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3,)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, tienilo, isoxazolilo, indol, N-óxido de indol, quinolina, N-óxido de quinolina y oxazolilo Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios susti-

tuyentes idóneos, elegidos entre hidroxi, oxo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halógeno, haloalquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, N-alquilcarbamoilo, N,N-dialquilcarbamoílo y acilo, a menos que se indique lo contrario

El término "heterociclilo" significa un resto cíclico saturado monovalente, formado por uno o varios anillos, con preferencia por uno o dos anillos, que tienen de tres a ocho átomos por anillo e incorporan uno o varios heteroátomos (elegidos entre N, O y $S(O)_{0-2}$) y que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o varios, con preferencia por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre hidroxi oxo, ciano, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halógeno, haloalquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquilcarbamoílo y acilo, a menos que se indique lo contrario Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a furanilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo y similares Un átomo de nitrógeno del anillo heteroarilo puede ser opcionalmente un N-óxido

El término "grupo alcoxi" utilizado en esta descripción significa un grupo -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi o heptiloxi, incluidos sus isómeros

El término "grupo alquiltio" utilizado en esta descripción significa un grupo -S-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio, t-butiltio o pentiltio, incluidos sus isómeros

El término "grupos haloalcoxi" utilizado en esta descripción significa un grupo -O-haloalquilo, en el que haloalquilo tiene el significado definido anteriormente Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a 2,2,2-trifluoretoxi, difluormetoxi y 1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropoxi

El término "grupo haloalquiltio" utilizado en esta descripción significa un grupo -S-haloalquilo, en el que haloalquilo tiene el significado definido anteriormente Un ejemplo de grupo haloalquiltio incluye, pero no se limita a 2,2,2-trifluoretanotiol

El término "grupo ariloxi" utilizado en esta descripción significa un grupo O-arilo, en el que arilo tiene el significado definido anteriormente Un grupo ariloxi puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes idóneos El anillo arilo de un grupo ariloxi es con preferencia un anillo monocíclico, dicho anillo consta de 6 átomos de carbono, denominado en esta descripción "ariloxi (C_6)" El término "ariloxi opcionalmente sustituido" significa que el grupo ariloxi puede estar sustituido por uno, dos o tres restos elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi

C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, acilo, alcoxicarbonilo, carbamoílo, N-alquilcarbamoílo, N,N-dialquilcarbamoílo, nitro y ciano

El término "grupo heteroariloxi" utilizado en esta descripción significa un resto O-heteroarilo, en el que heteroarilo tiene el significado definido anteriormente El anillo heteroarilo de un resto heteroariloxi puede estar sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes idóneos Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a 2-piridiloxi, 3-pirroliloxi, 3-pirazoliloxi, 2-imidazoliloxi, 3-piraziniloxi y 4-pirimidiloxi

El término "acilo" o "alquilcarbonilo" utilizado en esta descripción denota un resto de la fórmula C(=O)R en la que R es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo

El término "alcoxicarbonilo" utilizado en esta descripción denota un resto de la fórmula C(=O)OR en la que R es un alquilo lineal o ramificado, ya definido antes

El término "acilamino" utilizado en esta descripción denota un resto de la fórmula -NH-(acilo), en la que acilo tiene el significado definido en esta descripción

El término "ácido arilborónico" utilizado en esta descripción denota un resto de la fórmula $ArB(OH)_2$ en la que Ar es un grupo arilo opcionalmente sustituido, ya descrito anteriormente

El término "alquileno" utilizado en esta descripción denota un resto hidrocarburo saturado divalente, lineal o ramificado, que tiene de uno a seis átomos de carbono, a

menos que se indique lo contrario Los ejemplos de restos alquileno incluyen, pero no se limitan a metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, butileno, 2-etilbutileno

El término "arilalquilo" o "aralquilo" utilizado en esta descripción denota el resto R'R"-, en el que R' es un resto arilo definido en esta descripción y R" es un resto alquileno definido en esta descripción y el resto arilalquilo está unido mediante el resto alquileno Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo

El término "halógeno" utilizado en esta descripción significa flúor, cloro, bromo o yodo El significado del término "halo" incluye igualmente fluor, cloro, bromo e yodo El termino "ácido halohidrico" indica que el ácido se compone de hidrógeno y de un halógeno

El término "alquilsulfinilo" utilizado en esta descripción significa el resto -S(O)R', en el que R' es alquilo ya definido Los ejemplos de alquilaminosulfonilo incluyen, pero no se limitan a metilsulfinilo e isopropilsulfinilo

El término "alquilsulfonilo" utilizado en esta descripción significa el resto $-S(O)_2R'$, en el que R' es alquilo ya definido antes Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo e isopropilsulfonilo

Los términos "amino", "alquilamino" y "dialquilamino" utilizados en esta descripción indican $-NH_2$, -NHR y $-NR_2$ respectivamente y R es alquilo ya definido antes Los dos grupos alquilo unidos a un átomo de nitrógeno de un resto dialquilo pueden ser iguales o diferentes Los términos "amino-

alquilo", "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" utilizados en esta descripción indican $NH_2(CH_2)n$-, $RHN(CH_2)n$- y $R_2N(CH_2)n$-, respectivamente en los que n es un número de 1 a 6 y R es alquilo, ya definido anteriormente

El prefijo "carbamoilo" utilizado en esta descripción significa el resto $-CONH_2$ Los prefijos "N-alquilcabamoilo" y "N,N-dialquilcarbamoilo" significan los restos CONHR' y CONR'R", respectivamente, en los que los restos R' y R" con independencia entre sí son alquilo, ya definido antes

El término "aminoácido" utilizado en esta descripción indica aminoácidos de origen natural, así como los isómeros ópticos (enantiómeros y diastereómeros), los análogos y derivados sintéticos de los mismos Los α-aminoácidos contienen un átomo de carbono unido al grupo carboxilo, un grupo amino, un átomo de hidrógeno y un grupo único de cadena simple El término "aminoácidos de origen natural" significa los isómeros L de los aminoácidos de origen natural Los aminoácidos de origen natural son la glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, metionina, treonina, fenilalanina, tirosina, triptófano, cisteina, prolina, histidina, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, ácido α-carboxiglutámico, arginina, ornitina y lisina Las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural incluyen hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SH$, $-CH_2CH_2SMe$, $-(CH_2)_pCOR$ en el que R es -OH o $-NH_2$ y p es 1 o 2, $-(CH_2)_q-NH_2$ en el que q es 3 o 4, $-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2-p-C_6H_4-OH$, (3-indolinil)metileno, (4-imidazolil)metileno

El término "base conjugada" utilizado en esta descripción significa la especie química resultante de quitar un protón a un ácido (incluidos los ácidos carboxílicos)

Los compuestos de la formula I presentan tautomería Los compuestos tautómeros pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido mediante enlace covalente entre dos átomos Los tautómeros existen en general en equilibrio y los intentos de aislamiento de los tautómeros individuales normalmente se traducen en una mezcla cuyas propiedades físicas y químicas son coherentes con una mezcla de compuestos La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, por ejemplo el acetaldehído, suele predominar la forma ceto, mientras que en fenoles predomina la forma enol Los tautomeros prototrópicos comunes incluyen los tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH- ↔ -C(-OH)=CH-), amida/ácido imídico (-C(=O)-NH- ↔ -C(-OH)=N-) y amidina (-C(=NR)-NH- ↔ -C(-NHR)=N-) Los dos últimos son especialmente frecuentes en anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de los compuestos

Los compuestos de la fórmula I que son básicos pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorganicos, por ejemplo con ácidos halohídricos (p ej ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfurico, ácido nitrico y ácido fosfórico y similares y con ácidos orgánicos (p ej con ácido acético, ácido tartárico,

ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, acido metanosulfónico y p-toluenosulfónico y similares)

Un "profármaco" (prodrug) de un compuesto de la fórmula (I) significa cualquier compuesto que libera "in vivo" un fármaco activo segun la fórmula I cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero Los profármacos de un compuesto de la fórmula I son se obtienen modificando uno o varios grupos funcionales existentes en el compuesto de la fórmula I de manera que tales modificaciones puedan eliminarse "in vivo" para liberar de nuevo el compuesto de la fórmula I Los profármacos incluyen compuestos de la fórmula I en la que un grupo hidroxi, amino o sulfhidrilo de un compuesto de la fórmula I está unido a otro grupo que pueda eliminarse "in vivo" para regenerar el grupo hidroxilo, amino y sulfhidrilo, respectivamente Los ejemplos de profármacos incluyen las N-acil-bencenosulfonamidas descritas

El término "solvato" utilizado en esta descripción significa un compuesto de la invención o un sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes Los disolventes preferidos son volátiles, no tóxicos y/o aceptables para la administración a humanos en cantidades mínimas (trazas)

El término "hidrato" utilizado en esta descripción significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que contiene además una cantidad estequiométrica o no este-

quiométrica de agua, unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes

El término "clatrato" utilizado en esta descripción significa un compuesto de la invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que presenta espacios vacíos (p ej canales) en los que se halla atrapada una molécula huésped (p ej un disolvente o agua)

El término "tipo salvaje" utilizado en esta descripción significa cepas del virus VIH que poseen el genotipo dominante que aparece de forma natural en la población normal que no se ha expuesto a los inhibidores de la transcriptasa inversa El término "transcriptasa inversa de tipo salvaje" utilizado en esta descripción indica la transcriptasa inversa expresada por la cepa de tipo salvaje que se ha secuenciado y depositado en la base de datos SwissProt con el numero de registro (acceso) P03366

El término "sensibilidad reducida" utilizado en esta descripción indica un cambio de sensibilidad de 10 veces o más de un aislado vírico concreto, si se compara con la sensibilidad presentada por el virus de tipo salvaje sometido al mismo sistema experimental

El término "inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa" ("NRTI") utilizado en esta descripción significa nucleósidos y nucleótidos y análogos de los mismos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del HIV-1, la enzima que cataliza la conversión del RNA genómico del virus HIV-1 en el DNA provírico del HIV-1

Los ejemplos de NRTI idóneos incluyen la zidovudina (AZT) comercializada con la marca registrada RETROVIR, la didanosina (ddI) comercializada con la marca registrada VIDEX, la zalcitabina (ddC) comercializada con la marca registrada HIVID, la estavudina (d4T) comercializada con la marca registrada ZERIT, la lamivudina (3TC) comercializada con la marca registrada EPIVIR, el abacavir (1592U89) descrito en el documento WO96/30025 y comercializado con la marca registrada ZIAGEN, el adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA] comercializado con la marca registrada PREVON, el lobucavir (BMS-180194), un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa descrito en los documentos EP-0358154 y EP-0736533 y se ha desarrollado por la empresa Bristol-Myers Squibb, el BCH-10652, un inhibidor de transcriptasa inversa (en forma de mezcla racémica de BCH-10618 y BCH-10619), desarrollado por la empresa Biochem Pharma, la emitricitabina [(-)-FTC] cedida en licencia por la Universidad de Emory con el número de patente US-5,814,639 y desarrollada por la empresa Triangle Pharmaceuticals, el beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y denominado beta-L-2',3'-didesoxi-5-fluor-citideno) cedido en licencia por la Universidad de Yale a la empresa Vion Pharmaceuticals, el DAPD, el nucleósido de purina, (-)-beta-D-2,6,-diamino-purina-dioxolano descrito en el documento EP-0656778 y cedido en licencia a la empresa Triangle Pharmaceuticals, y la lodenosina (FddA), 9-(2,3-didesoxi-2-fluor-b-D-treo-pentofuranosil)adenina, un inhibidor de transcriptasa inversa de base purina, estable en

medio ácido, descubierto por el NIH y desarrollado por la empresa U S Bioscience Inc

El término "inhibidores no nucleosidos de transcriptasa inversa" ("NNRTI") empleado en la presente indica no nucleósidos que inhiben la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1

Los NNRTI idóneos incluyen la nevirapina (BI-RG-587) comercializada con la marca registrada VIRAMUNE, la delavirdina (BHAP, U-90152) comercializada con la marca registrada RESCRIPTOR, el efavirenz (DMP-266), una benzoxazin-2-ona descrita en el documento WO94/03440 y comercializada con la marca registrada SUSTIVA, el PNU-142721, una furopiridinatio-pirimida, el AG-1549 (anteriormente Shionogi # S-1153), el carbonato de 5-(3,5-diclorofenil)-tio-4-isopropil-1-(4-piridil)metil-1H-imidazol-2-ilmetilo descrito en el documento WO 96/10019, la MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona), y la (+)-calanolida A (NSC-675451) y B, derivados de cumarina descritos en la patente US-5,489,697

El término "inhibidor de proteasa" ("PI") empleado en la presente indica inhibidores de la proteasa del VIH-1, una enzima necesaria para la rotura proteolítica de los precursores de la poliproteina vírica (p ej , las poliproteínas víricas GAG y GAG Pol), obteniéndose las proteínas funcionales individuales que se han encontrado en el VIH-1 infeccioso Los inhibidores de proteasa del VIH incluyen los compuestos provistos de estructura peptidomimética, un peso molecular elevado (7600 daltones) y carácter sustancial de

péptido, p ej el CRIXIVAN así como los inhibidores no peptídicos de proteasa, p ej el VIRACEPT

Los ejemplos de PI idóneos incluyen al saquinavir comercializado en forma de capsulas duras de gel con la marca registrada INVIRASE y en forma de cápsulas blandas de gel con la marca registrada de FORTOVASE, el ritonavir (ABT-538) comercializado con la marca registrada NORVIR, el indinavir (MK-639) comercializado con la marca registrada CRIXIVAN, el nelfnavir (AG-1343) comercializada con la marca registrada VIRACEPT, el amprenavir (141W94), marca registrada AGENERASE, un inhibidor no peptídico de proteasa, el lasinavir (BMS-234475), descubierto originalmente por Novartis, Basilea, Suiza (CGP-61755), el DMP-450, una urea cíclica descubierta por Dupont, BMS-2322623, un azapéptido desarrollado por la empresa Bristol-Myers Squibb, como PI de VIH-1 de segunda generación, el ABT-378, el AG-1549, un carbamato de imidazol activo por vía oral

Otros agentes antivíricos incluyen la hidroxiurea, la ribavirina, la IL-2, la IL-12, el pentafusido y el Yissum Project n° 11607 La hidroxiurea (Droxia), un inhibidor ribonucleósido de trifosfato-reductasa, la enzima que interviene en la activacion de las células T Se ha constatado que la hidroxiurea tiene un efecto sinergético en la actividad de la didanosina y se ha estudiado con la estavudina La IL-2 se ha descrito en Ajinomoto EP-0142268, Takeda EP-0176299 y Chiron patentes U S n° RE 33,653, 4,530,787, 4,569,790, 4,604,377, 4,748,234, 4,752,585 y 4,949,314 y se comercializa con la marca registrada de PROLEUKIN (aldesleucina) en forma

de polvo liofilizado para la infusión i v o para la administración s c después de haberse reconstituido y diluido con agua, es preferida una dosis de 1 a 20 millones de 1U/día, por vía s c , es preferida en especial una dosis de 15 millones de 1 U/día, por vía s c La IL-12 se describe en el documento WO96/25171 y se administra en una dosis de 0,5 microgramos/kg/día a 10 microgramos/kg/día, es preferida la vía s c El pentafusido (DP-178, T-20) es un peptido sintético de 36-aminoácidos, descrito en la patente US-5,464,933 y comercializado con la marca registrada FUZEON, el pentafusido actúa inhibiendo la fusión del VIH-1 con las membranas diana El pentafusido (3-100 mg/dia) se administra mediante infusión s c continua o mediante inyección junto con el efavirenz y 2 PI a pacientes positivos de VIH-1, reacios a una terapia de combinación triple, es preferido el uso de 100 mg/día El Yissum Project n° 11607, es una proteína sintética basada en la proteína Vif del VIH-1 La ribavirina, la 1-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, se describe en la patente US-4,211,771

El término "terapia anti-VIH-1" empleado en la presente indica cualquier fármaco anti-VIH-1 de utilidad probada en el tratamiento de infecciones de VIH-1 del hombre, a título individual o bien como parte de terapias de combinación multifármaco, en especial las terapias triple y cuadruple de tipo HAART Los ejemplos de terapias anti-VIH-1 útiles conocidas incluyen, pero no se limitan a terapias de combinación multifármaco, por ejemplo (i) por lo menos tres fármacos anti-VIH-1 elegidos entre dos NRTI, un PI, un segundo PI y un

NNRTI, y (ii) por lo menos dos fármacos anti-VIH-1 elegidos entre los NNRTI y los PI Los ejemplos de terapias de combinación multifármaco HAART idóneas incluyen (a) terapias de combinación triple, por ejemplo dos NRTI y un PI, o (b) dos NRTI y un NNRTI, y (c) terapias de combinación cuádruple, por ejemplo dos NRTI, un PI y un segundo PI o un NNRTI En el tratamiento de pacientes novatos es preferible empezar el tratamiento anti-VIH-1 con una terapia de combinacion triple, es preferido el uso de dos NRTI y un PI, a menos que exista intolerancia a los PI Es esencial que haya una buena tolerancia a los fármacos Deberá hacerse un seguimiento de los niveles de $CD4^+$ y VIH-1-RNA en plasma cada 3-6 meses Si la carga vírica se mantiene estable (plana), entonces podrá añadirse un cuarto fármaco, p ej , un PI o un NNRTI

Las abreviaturas empleadas en esta solicitud son las siguientes acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-bis-isobutironitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmósferas (atm), cromatografia de liquidos de alta eficacia (o presión) (HPLC), 9-borabiciclo[3 3 1]nonano (9-BBN o BBN), metilo (Me), tert-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhidrido boc (BOC_2O), 1-clorhidrato de la (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), bencilo (Bn), acido m-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxicarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (p f), carbonil-diimidazol (CDI), $MeSO_2$- (mesilo o Ms), 1,4-diazabiciclo[2 2 2]octano (DABCO), espectro de masas (EM) trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), éter de metilo y t-butilo (MTBE), dibencilidenoacetona (Dba),

N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabiciclo[4 3 0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabiciclo[5 4 0]-undec-7-eno (DBU), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diciclohexil-carbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), azodicarboxilato di-isopropilo (DIAD), libras por pulgada cuadrada (psi), dietil-isopropilamina (DEIPA), piridina (pir), hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL-H), temperatura ambiente (T A), N,N-dimetil-acetamida (DMA), tert-butildimetilsililo o t-$BuMe_2Si$, (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et_3N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF_3SO_2- (Tf), sulfoxido de dimetilo (DMSO), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía de capa fina (CCF), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter de dietilo (Et_2O), trimetil-sililo o Me_3Si (TMS), etilo (Et), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-$C_6H_4SO_2$- o tosilo (Ts), isopropilo (i-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH) La nomenclatura convencional incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo que tienen sus significados habituales, cuando se aplican al resto alquilo (J Rigaudy y D P Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry,* IUPAC 1979, Pergamon Press, Oxford)

Compuestos y obtención

Los ejemplos de compuestos representativos, contemplados por la presente invención y dentro del alcance de la invención se recogen en la tabla 1 Los compuestos de la tabla 1 y los ejemplos representativos que siguen se presentan para permitir a los expertos en la materia una comprensión más clara y una práctica más fácil de la presente invención No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino como ejemplos meramente ilustrativos y representativos de la misma

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AUTONOM™ v 4 0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC Si surgiera alguna discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a dicha estructura, se dará prioridad a la estructura representada Además, si no se marca la estereoquimica de una estructura o de una porción de una estructura, por ejemplo con trazo fuerte o discontinuo, entonces se interpretará que la estructura o porcion de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma

Tabla 1			
I-133	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		210,5-214,0

Tabla 1			
I-2	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		218-219
I-3	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-*N*-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida		190,1-192,2
I-4	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		260,1-261,9
I-5	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	422 $(M+H)^+$	
I-6	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	431 $(M+H)^+$	
I-7	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		
I-8	2-[4-cloro-3-(2,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	483 $(M-H)^-$	
I-9	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	483 $(M-H)^-$	135,7-138,1
I-10	2-[4-cloro-2-fluor-3-(2,3,5-tricloro-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	537 $(M-H)^-$	247,0-249,9

Tabla 1			
I-11	2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	440 $(M+H)^+$	165,8-168,1
I-12	*N*-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida	395 $(M+H)^+$	131,1-132,2
I-13	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		214-218
I-14	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		169,5-171,0
I-15	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		193,7-195,9
I-16	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		154-155,5
I-17	2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		198,1-202,6
I-18	2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		168-169,9

Tabla 1			
I-19	2-[3-(2,5-dıcloro-fenoxı)-4-etil-fenıl]-*N*-(4-sulfamoıl-fenil)-acetamıda		190-193,4
I-20	2-[3-(2,6-dıcloro-fenoxı)-4-etil-fenıl]-*N*-(4-sulfamoıl-fenıl)-acetamıda		222,5-225
I-21	*N*-(2-cloro-fenıl)-2-[3-(2,5-dıclo-ro-fenoxı)-4-etıl-fenil]-acetamida		146,3-147,1
I-22	2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxı)-4-etıl-fenıl]-*N*-(4-sulfamoıl-fenıl)-acetamıda		216,1-221,3
I-23	*N*-(2-cloro-fenıl)-2-[3-(2,6-dıclo-ro-fenoxı)-4-etıl-fenıl]-acetamıda		107,0-110,5
I-24	2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenóxı)-4-etıl-fenıl]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		119,9-122,2
I-25	*N*-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-dıcıano-fenoxi)-4-etıl-fenil]-acetamida	416 $(M+H)^+$	
I-26	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxı)-4-ısopropıl-fenıl]-*N*-(4-sulfamoıl-fenil)-acetamıda		204,1-206,7
I-27	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxı)-4-ısopropil-fenil]-*N*-(2-cloro-fé-nıl)-acetamıda		142,9-143,6

Tabla 1			
I-28	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		182,6-196,5
I-29	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida	539 $(M)^+$	
I-30	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		236,9-239,3
I-31	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida		200,5-203,5
I-32	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	499 $(M+H)^+$	248,4-250,8
I-33	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		133,9-135,9
I-34	*N*-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida		175,1-177,5
I-35	2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		206,9-209,9

Tabla 1			
I-36	2-[3-(3-bromo-2,5-dıcloro-fenoxı)-4-etıl-fenıl]-*N*-(2-metıl-4-sulfamoıl-fenıl)-acetamıda		213,2-219,6
I-37	2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxı)-4-etıl-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		146,5-147,6
I-38	*N*-(2-cloro-fenıl)-2-[3-(3,5-dıbromo-2-cloro-fenoxı)-4-etıl-fenıl]-acetamıda		155,5-155,8
I-39	2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxı)-4-etıl-fenıl]-*N*-(4-sulfamoıl-fenıl)-acetamida		209,9-211,1
I-40	2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxı)-4-etıl-fenıl]-*N*-(2-metıl-4-sulfamoıl-fenıl)-acetamıda		207,0-209,9
I-41	2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etıl-fenıl]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamıda		146,6-147,2
I-42	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-cıano-fenoxı)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metıl-4-sulfamoil-fenil)-acetamıda	509 $(M+H)^+$	254,7-260,0
I-43	2-[3-(3,5-dıcıano-fenoxı)-4-metıl-fenıl]-*N*-(2-metil-4-sulfamoıl-fenıl)-acetamıda	459 $(M-H)^-$	228,6-230,9

Tabla 1			
I-44	*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida	479 $(M-H)^-$	209,9-211,5
I-45	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	468 $(M-H)^-$	170,7-172,4
I-46	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	482 $(M-H)^-$	189,1-189,4
I-47	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	502 $(M-H)^-$	181,1-183,9
I-48	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida	482 $(M-H)^-$	149,1-151,3
I-49	2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	486 $(M-H)^-$	167,9-170,5
I-50	2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	500 $(M-H)^-$	217,6-220,4
I-51	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida	563 $(M-H)^-$	163,3-205,3

Tabla 1			
I-52	2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	493 $(M-H)^-$	119,7-123,3
I-53	2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	507 $(M-H)^-$	199,4-205,3
I-54	2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	527 $(M-H)^-$	180,3-183,1
I-55	2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	468 $(M-H)^-$	227,3-231,4
I-56	2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	482 $(M-H)^-$	232,1-234,6
I-57	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	472 $(M+H)^+$	218,3-221,4
I-58	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	425 $(M+H)^+$	x
I-59	2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	443 $(M+H)^+$	142,1-142,8

Tabla 1			
I-60	2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	450 $(M+H)^+$	110,0-111,5
I-61	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	427 $(M+H)^+$	175,7-178,3
I-62	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	427 $(M+H)^+$	194,0-197,8
I-63	2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica	630 $(M+H)^+$	164,8-166,2
I-64	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	505 $(M)^+$	186,3-189,7
I-65	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	471 $(M)^+$	252,3-254,3
I-66	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	485 $(M)^+$	232,9-236,9
I-67	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	505 $(M)^+$	214,6-216,4

Tabla 1			
I-68	2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	425 $(M+H)^+$	183,9-185,1
I-69	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida		
I-70	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-acetamida		
I-71	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-[4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida		
I-72	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida		
I-73	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	484 $(M-H)^-$	222,3-224,3
I-74	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	486 $(M-H)^-$	230,0-232,2
I-75	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	524 $(M+H)^+$	x

Tabla 1			
I-76	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-acetamida		
I-77	*N*-[4-((S)-2-amino-3-metil-butiril-sulfamoil)-2-metil-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico	607 $(M+H)^+$	169,0-180,3
I-78	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-cianometoxi-fenil)-acetamida		
I-79	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-metanosulfonil-fenil)-acetamida		-
I-80	3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-benzoato de metilo		
I-81	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida		
I-82	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida		
I-83	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	506 $(M-H)^-$	228,9-230,6

Tabla 1			
I-84	*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida	522 $(M-H)^-$	218,0-218,7
I-85	2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	504 $(M+H)^+$	218,0-220,4
I-86	*N*-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida	445 $(M+H)^+$	163,3-164,4
I-87	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-{2-metil-4-[(piridina-3-carbonil)-sulfamoil]-fenil}-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico	613 $(M+H)^+$	261,8-263,6
I-88	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	508 $(M-H)^-$	219-221,4
I-89	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	522 $(M-H)^-$	211,6-214,6
I-90	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	542 $(M-H)^-$	198,0-202,0

Tabla 1			
I-91	2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	486 $(M+H)^+$	188,0-198,0
I-92	2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	488 $(M+H)^+$	213,9-214,2
I-93	2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	502 $(M+H)^+$	175,0-177,2
I-94	*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-acetamida	520 $(M-H)^-$	185,0-187,9
I-95	2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	522 $(M-H)^-$	207,0-209,8
I-96	2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	538 $(M+H)^+$	198,5-201,0
I-97	2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	556 $(M-H)^-$	192,0-197,6

Tabla 1			
I-98	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	448 $(M-H)^-$	181,3-184,0
I-99	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-[2-metil-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida	578 $(M+H)^+$	212,0-216,9
I-100	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida		234,4-234,9
I-101	2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	500 $(M+H)^+$	-
I-102	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	472 $(M+H)^+$	180,5-181,3
I-103	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	486 $(M+H)^+$	179,8-184,0
I-104	2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	646 $(M+H)^+$	
I-105	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	470 $(M+H)^+$	

Tabla 1			
I-106	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	484 $(M+H)^+$	231,6-233,1
I-107	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	503 $(M)^+$	204,0-207,0
I-108	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida	522 $(M+H)^+$	204,4-207,3
I-109	2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	572 $(M-H)^-$	165,0-166,6
I-110	acido 3-cloro-4-(2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetilamino)-benzoico	487 $(M-H)^-$	216,9-218,3
I-111	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-*N*-metil-acetamida	463 $(M+H)^+$	134,0-137,1
I-112	*N*-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida	521 $(M-H)^-$	179,9-182,0
I-113	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	506 $(M+H)^+$	

Tabla 1			
I-114	2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	631 $(M)^+$	144,0-147,0
I-115	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida	540 $(M+H)^+$	
I-116	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida	553 $(M+H)^+$	
I-117	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida	554 $(M-H)^-$	151,9-155,3
I-118	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida	581 $(M-H)^-$	177,0-181,0
I-119	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(3-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida	528 $(M+H)^+$	
I-120	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	540 $(M-H)^-$	212,0-216,1

Tabla 1			
I-121	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(4-hidroxi-ciclohexilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida	568 $(M+H)^+$	195,1-197,7
I-122	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	468 $(M-H)^-$	192,8-194,1
I-123	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	488 $(M-H)^-$	194,0-194,9
I-124	2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-metil-piridin-2-iloxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	489 $(M+H)^+$	230,1-230,7
I-125	ácido 3-(4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-bencenosulfonil)-propiónico	525 $(M-H)^-$	74,3-76,5
I-126	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica		155,4-157,5

Tabla 1			
I-127	*N*-[4-((S)-2-amino-3-metil-butiril-sulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica	627 $(M+H)^+$	219,4-220,2
I-128	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-4-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida	554 $(M+H)^+$	171,7-172,6
I-129	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(2-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida	528 $(M+H)^+$	172,2-173,4
I-130	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(2-metilsulfanil-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida	544 $(M+H)^+$	155,6-156,6
I-131	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(3-metilsulfanil-propilsulfamoil)-fenil]-acetamida	558 $(M+H)^+$	159,9-162,8
I-132	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	472 $(M+H)^+$	184,1-185,5

Tabla 1			
I-133	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	486 $(M+H)^+$	169,9-171,1
I-134	*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida	664 $(M-H)^-$	
I-135	2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	502 $(M-H)^-$	
I-136	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	505 $(M)^+$	159,0-161,1
I-137	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(2-ciano-etano-sulfonil)-2-metil-fenil]-acetamida	508 $(M+H)^+$	186,1-188,0
I-138	*N*-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica	598 $(M+H)^+$	157,2-157,9
I-139	*N*-[4-(butiril-metil-sulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida	612 $(M+H)^+$	186,9-187,6

Tabla 1			
I-140	*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida	518 $(M-H)^-$	191,8-192,5
I-141	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	454 $(M-H)^-$	183,9-185,2
I-142	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	468 $(M-H)^-$	184,8-186,0
I-143	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	488 $(M-H)^-$	194,1-195,9
I-144	2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	446 $(M-H)^-$	196,4-198,7
I-145	2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	460 $(M-H)^-$	218,9-220,0
I-146	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	454 $(M-H)^-$	235,9-236,7
I-147	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	468 $(M-H)^-$	200,3-201,1

Tabla 1			
I-148	2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	488 $(M-H)^-$	212,9-214,4
I-149	*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[7-(3,5-dicloro-fenoxi)-benzofuran-5-il]-acetamida	523 $(M-H)^-$	215,1-216,6
I-150	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-acetamida	481 $(M+H)^+$	137,5-138,4
I-151	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-acetamida	495 $(M+H)^+$	104,9-106,4
I-152	ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-bencenosulfonil)-acético	513 $(M+H)^+$	180,5-181,4
I-153	*N*-[4-(3-amino-propionilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico	599 $(M+H)^+$	199,3-199,6
I-154	*N*-[4-(2-amino-etanosulfonil)-2-metil-fenil]-2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida	498 $(M+H)^+$	92,4-95,5

Tabla 1			
I-155	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-metoxi-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica	598 $(M-H)^-$	151,7-152,3
I-156	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-hidroxi-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sodica	584 $(M-H)^-$	178,0-179,5
I-157	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(3-hidroxi-propano-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-acetamida	513 $(M+H)^+$	78,9-79,5
I-158	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-[1,2]tiazinan-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida	522 $(M-H)^-$	84,3-85,6
I-159	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-fenil}-acetamida	531 $(M+H)^+$	62,3-64,1
I-160	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(1-oxo-1λ^4-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida	508 $(M+H)^+$	181,3-182,1

Tabla 1			
I-161	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-il)-2-metil-fenil]-acetamida	524 $(M+H)^+$	64,8-65,4
I-162	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-[2-cloro-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida	598 $(M+H)^+$	198,2-200,6
I-163	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-acetil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido trifluoracético	518 $(M+H)^+$	110,3-110,5
I-164	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(3-metoxi-propionilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica	614 $(M+H)^+$	133,1-140,7
I-165	2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	586 $(M-H)^-$	205,4-207,7
I-166	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	524 $(M-H)^-$	

Tabla 1			
I-167	2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluor-metoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	558 $(M-H)^-$	
I-168	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida	540 $(M-H)^-$	199,1-200,0
I-169	2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	566 $(M-H)^-$	223,9-225,0
I-170	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(1,1-dioxo-1λ^6-isotiazolidin-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida	510 $(M+H)^+$	182,5-184,6
I-171	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-{2-cloro-4-[(2-metoxi-acetil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida	614 $(M+H)^+$	183,2-185,5
I-172	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-{2-cloro-4-[(3-metoxi-propionil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida	626 $(M-H)^-$	199,3-203
I-173	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-cloro-4-pentanoilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica	612 $(M+H)^+$	157,6-159,2

Tabla 1			
I-174	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-[2-cloro-4-(3-metil-butirilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica	610 $(M-H)^-$	159,3-163,4
I-175	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-[2-cloro-4-(2-dietilamino-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico	641 $(M+H)^+$	195,3-197,2
I-176	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-[2-cloro-4-(4-metil-pentanoilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica	626 $(M+H)^+$	195,6-197,0
I-177	2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-[2-cloro-4-(2-morfolin-4-il-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico	655 $(M+H)^+$	223,3-225,0
I-178	*N*-(4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-fenil)-oxalamato de etilo	506 $(M+H)^+$	182,5-183,9
I-179	*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida		239,6-240,7

Tabla 1			
I-180	2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida		237,6-238,4
I-181	*N*-{4-[(3-amino-propionil)-metil-sulfamoil]-2-cloro-fenil}-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico	650 $(M+H)^+$	>300
I-182	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	468 $(M-H)^-$	229,7-231,3
I-183	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	482 $(M-H)^-$	230,8-233,4
I-184	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	502 $(M-H)^-$	224,3-225,7
I-185	2-[3-(3-bromo-5-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	552 $(M-H)^-$	246,0-250,6
I-186	2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	526 $(M-H)^-$	170,1-173,2

Tabla 1			
I-187	2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	555 $(M+H)^+$	156,2-158,2
I-188	ácido 4-(3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetilamino}-bencenosulfonilamino)-4-oxo-butírico		143,4-144,0
I-189	2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	551 $(M-H)^-$	244-245,1
I-190	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	522 (100%) 534 (60%) $(M-H)^-$	212,0-212,8
I-191	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	502, 504 (35%) $(M-H)^-$	239,9-240,8
I-192	2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-*N*-fenil-acetamida	372 $(M)^+$	126,8-127,7
I-193	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		260,1-261,9

Tabla 1			
I-194	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-pirrol-1-il-fenil)-acetamida	453 $(M+H)^+$	
I-195	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-fluor-fenil)-acetamida	406 $(M+H)^+$	
I-196	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-metoxi-fenil)-acetamida	418 $(M+H)^+$	
I-197	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-isopropil-fenil)-acetamida	430 $(M+H)^+$	
I-198	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-*o*-tolil-acetamida	402 $(M+H)^+$	
I-199	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-etil-fenil)-acetamida	416 $(M+H)^+$	
I-200	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2,3-dimetil-fenil)-acetamida	416 $(M+H)^+$	
I-201	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-metoxi-2-metil-fenil)-acetamida	432 $(M+H)^+$	
I-202	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-ciclohexil-fenil)-acetamida	471 $(M+H)^+$	
I-203	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-ciano-fenil)-acetamida	413 $(M+H)^+$	

Tabla 1			
I-204	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-trifluormetil-fenil)-acetamida	456 $(M+H)^+$	
I-205	2-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-4,5-dimetoxi-benzoato de metilo	506 $(M+H)^+$	
I-207	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-fenil-acetamida	390 $(M+H)^+$	
I-208	2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-*N*-fenil-acetamida	416 $(M+H)^+$	189,3-192,3
I-209	2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-bencil)-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida		219,3-221,5
I-210	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-*N*-fenil-acetamida	393 $(M+H)^+$	171,3-171,6
I-211	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-fenil-acetamida	386 $(M-H)^-$	199,0-201,9
I-212	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-metil-3-sulfamoil-fenil)-acetamida		
I-213	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(3-metanosulfonil-fenil)-acetamida		
I-214	(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenoxi)-acetato de metilo		

Tabla 1			
I-215	3-(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenil)-propionato de metilo		
I-216	(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenilsulfanil)-acetato de metilo		
I-217	4-(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenil)-butirato de metilo		
I-218	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(2-fluor-5-metanosulfonil-fenil)-acetamida		
I-219	(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenil)-acetato de metilo		
I-220	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-ciano-fenil)-acetamida		
I-221	4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-benzoato de metilo		
I-222	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-*N*-(4-hidroxi-fenil)-acetamida		
I-224	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(4-metil-piridin-3-il)-acetamida	392 $(M+H)^+$	158,6-159,1

Tabla 1			
I-225	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(3-metil-piridin-2-il)-acetamida	392 $(M+H)^+$	137,9-138,8
I-226	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-acetamida	395 $(M+H)^+$	155,6-159,0
I-227	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-acetamida	381 $(M+H)^+$	129,5-132,8
I-228	*N*-(6-acetilamino-4-metil-piridin-3-il)-2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida	449 $(M+H)^+$	222,5-224,0
I-229	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida	422 $(M+H)^+$	168,3-170,4
I-230	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(2-metil-5-metil-sulfanil-2*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-acetamida	428 $(M+H)^+$	173-174
I-231	*N*-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diclo-ro-benzoil)-5-metil-fenil]-aceta-mida	431 $(M)^+$	142,0-146,2
I-232	2-[3-(3,5-dicloro-benzoil)-5-me-til-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	490 $(M+H)^+$	247,1-249,0

Tabla 1			
I-233	2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-metil-piridin-2-iloxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	489 $(M+H)^+$	230,1-230,7
I-234	ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-fenoxi)-acético	465 $(M+H)^+$	174,8-176,4
I-235	(3-cloro-4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-fenil)-acetato de metilo	483 $(M+H)^+$	116,9-118,0
I-236	ácido (3-cloro-4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-fenil)-acético	468 $(M)^+$	159,6-160,0
I-237	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-(4-metanosulfonil-amino-2-metil-fenil)-acetamida	484 $(M+H)^+$	180,0-181,4
I-238	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-*N*-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-2-metil-fenil]-acetamida	498 $(M+H)^+$	184,0-184,8
I-239	4-{2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetilamino}-3-metil-benzamida	477 $(M+H)^+$	255,9-257,1
I-240	2-[7-(4-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		141,1-144,9

Tabla 1			
I-241	2-[7-(4-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		259,0-261,0
I-242	2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenil-sulfanil)-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		247,9-250,9
I-243	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenilsulfanil)-4-cloro-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida		220-222,3
I-244	2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenilsulfanil)-4-cloro-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida		172,2-172,8
I-247	2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzoil)-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	451 $(M)^+$	197,2-198,1
I-248	2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	451 $(M)^+$	121,0-123,5
I-249	2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	510 $(M)^+$	214,9-218,8
I-250	2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	496 $(M)^+$	213,9-216,1
I-251	2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-*N*-fenil-acetamida	417 $(M)^+$	167,1-168,5

Tabla 1			
I-252	2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzoil)-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	510 $(M)^+$	263-264,4
I-253	2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	530 $(M)^+$	197,0-199,6
I-254	2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	442 $(M)^+$	260,9-263,3
I-255	2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	465 $(M)^+$	205,8-208,0
I-256	2-[3-(2-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	456 $(M)^+$	207,7-209,3
I-257	2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	476 $(M+H)^+$	218,9-220,7
I-258	2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	397 $(M)^+$	134,7-135,5
I-259	2-[3-(2-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	397 $(M)^+$	125,1-127,0
I-260	2-[3-(3-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	456 $(M)^+$	210,3-211,6

Tabla 1			
I-261	2-[3-(3-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	442 $(M)^+$	211-213,1
I-262	2-[3-(3-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(2-cloro-fenil)-acetamida	397 $(M)^+$	113,0-113,8
I-263	2-[3-(2-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	442 $(M)^+$	165-167
I-264	2-[3-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	551 (M+H)+	177,0-177,9
I-265	2-[3-(5-ciano-2-metil-benzoil)-4-metil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	462 (M+H)+	224,3-228,1
I-266	2-[3-(5-ciano-2-metil-benzoil)-4-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	448 (M+H)+	229,6-231,1
I-267	*N*-(2-cloro-fenil)-2-[3-(5-ciano-2-metil-benzoil)-4-metil-fenil]-acetamida	403 (M+H)+	129,4-131,6
I-268	2-[3-(5-ciano-2-etil-benzoil)-4-etil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida	490 (M+H)+	
I-269	2-[3-(3,5-dicloro-benzoil)-5-metil-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida	476 $(M)^+$	226,0-227,9

Tabla 1			
I-270	2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica	564 (M+H)+	158,8-162

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante un gran número de métodos, representados en los esquemas de reacción de síntesis ilustrativos descritos y presentados a continuación Los reactivos y materiales de partida empleados en la obtención de estos compuestos se pueden adquirir en general de proveedores comerciales, por ejemplo la empresa Aldrich Chemical Co o pueden obtenerse por métodos ya conocidos de los expertos en la materia, aplicando procedimientos descritos en las obras de consulta y referencia, por ejemplo el Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons Nueva York, volumenes 1-21, R C LaRock, Comprehensive Organic Transformations, 2ª edición, Wiley-VCH, Nueva York 1999, Comprehensive Organic Synthesis, B Trost e I Fleming (coord), vol 1-9, Pergamon Press, Oxford, 1991, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A R Katritzky y C W Rees (coord), Pergamon Press, Oxford 1984, vol 1-9, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A R Katritzky y C W Rees (coord) Pergamon Press, Oxford 1996, vol 1-11, y Organic Reactions, Wiley & Sons Nueva York, 1991, volumenes 1-40 Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos con los que se pueden obtener los compuestos de la

presente invención y se pueden introducir diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis, que los expertos en la materia intuirán fácilmente sobre la base de la descripción contenida en esta solicitud

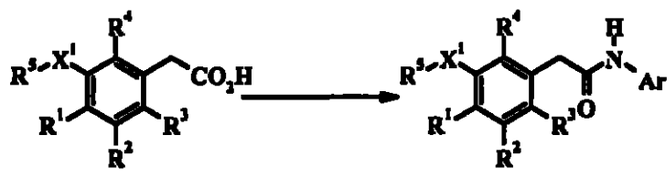
Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de las reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, mediante técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares Dichos materiales pueden caracterizarse por métodos convencionales, incluidas las constantes físicas y los datos espectrales

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas se llevan a cabo con preferencia en atmósfera inerte, a presión atmosférica y en un margen de temperaturas de reacción comprendido entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y de modo conveniente a temperatura ambiente, p ej en torno a 20°C

Algunos compuestos de los esquemas siguientes se representan con sustituyentes generales, sin embargo, el experto en la materia sabrá apreciar de inmediato que la naturaleza de los grupos R puede variarse para obtener los diversos compuestos contemplados en esta invención Es más, las condiciones de reacción son orientativas y se conocen perfectamente las condiciones alternativas Las secuencias de reacción de los ejemplos siguientes no pretenden limitar el alcance de la invención, que se define en las reivindicaciones

Los compuestos N-fenil-3-fenoxi-fenilacetamida se obtienen a partir de derivados del ácido fenil-acetico 4 (X^1 = O, R^5 = fenilo opcionalmente sustituido), tal como se representa en el esquema 1

La obtención de los ácidos fenilacéticos afines a los compuestos presentes se ha descrito en las solicitudes US-10/807,993 y 10/807,766 que llevan por titulo Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, presentadas con fecha 23 de marzo de 2004 Estas solicitudes se incorporan como referencia a la presente en su totalidad



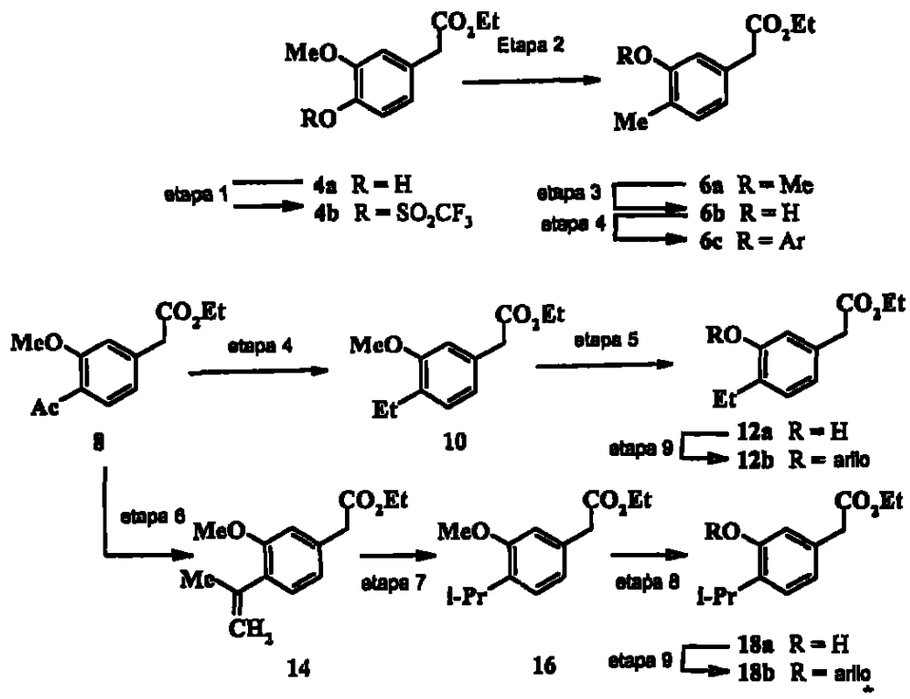
(4) (I)

Los compuestos ácidos 4-alquil-3-ariloxi-fenilacéticos son valiosos compuestos previos de la síntesis de algunas formas de ejecución de la presente invención y pueden obtenerse a partir del acetato de 4-hidroxi-3-metoxifenilo mediante adición catalizada con Pd de un compuesto dialquil-cinc y 3-metoxi-4-trifluorsulfoniloxi-fenilacetato de etilo (4b) para producir el correspondiente compuesto 4-alquilo (esquema 1) La adición de Negishi de haluros de organocinc o de dialquilcinc con haloarenos y triflatos de arilo es un medio efectivo para unir un grupo alquilo sobre un areno (E - I Negishi, Acc Chem Res 1982 15 340-348) La reacción se cataliza con paladio Pd(0) y el paladio está ligado con preferencia a un ligando bidentado, incluidos el $Pd(dppf)Cl_2$

y el $Pd(dppe)Cl_2$ (J M Herbert, Tetrahedron Lett 2004 45 817-819) La reacción se lleva a cabo por ejemplo en un disolvente aprotico inerte y en disolventes etéreos habituales, incluido el dioxano, el DME y el THF son idóneos La reacción se realiza por lo general a temperatura elevada

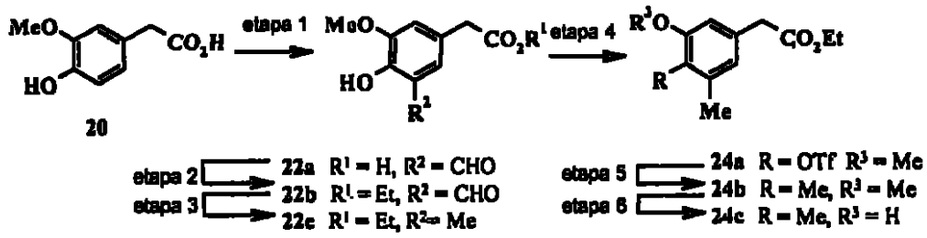
Como alternativa, la acilación de Friedel-Crafts del 3-metoxi-fenilacetato de etilo proporciona el 4-acetil-3-metoxi-fenilacetato 8 La reducción de la cetona para obtener el derivado 4-etilo 12a puede ejecutarse en una gran diversidad de condiciones, incluidos el hidruro de trietilsililo/TFA, la hidrogenación y la hidrogenólisis, los procedimientos de Clemmenson y de Wolf-Kischner Como alternativa, la cadena lateral puede seguir modificándose sometiendo la cetona a una condensación de Wittig y después reduciendo la olefina resultante En la presente invención se condensa el metiluro de trifenilfosfonio con el compuesto 8 obteniéndose el 4-isopropenil-3-metoxi-fenilacetato de etilo (14), que se reduce para obtener el correspondiente 4-isopropil-3-metoxi-fenilacetato de etilo (16) El experto en la materia reconocerá que se dispone de muchos procedimientos alternativos, muy similares, para obtener otros sustituyentes 4-alquilo La desmetilación del éter de metilo proporciona el correspondiente 4-alquil-3-hidroxifenilacetato de etilo 18a que son compuestos intermedios de síntesis, utiles para la introducción del resto 3-ariloxi

ESQUEMA 1



Los compuestos ácido 3,4-dimetil-5-ariloxi-fenilacético se obtienen también por adición mediada por un dialquil-cinc, sin embargo, antes de tal adición se aprovecha el efecto activador del hidroxilo para formilar el anillo aromático y obtener el compuesto 22a Por reducción del sustituyente formilo se obtiene el compuesto metilo 22c (esquema 2) El resto formilo constituye un compuesto intermedio versátil que puede seguir modificándose para incorporar una gran variedad de sustituciones a la posición 3 Por desmetilación del éter de metilo se obtiene el fenol 24c que puede utilizarse para introducir el enlace éter de biarilo

ESQUEMA 2

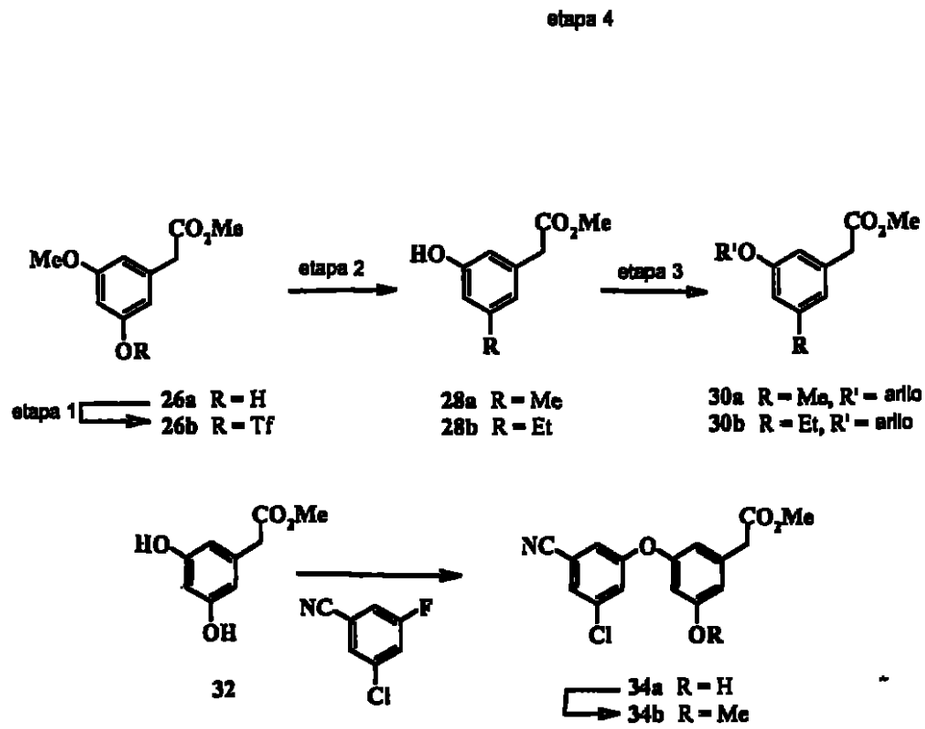


La obtención de los éteres de diarilo ha sido objeto de repaso (J S Sawyer, Recent Advances in Diaryl Ether Synthesis, Tetrahedron 2000 56 5045-5065) La introducción del éter de (hetero)ariloxi puede efectuarse a menudo por una reacción directa de desplazamiento S_NAr en un anillo aromático que lleve un grupo saliente y sustituyentes electronegativos De los compuestos fluoroaromáticos con sustituyentes electronegativos se sabe que son sensibles al ataque nucleofilo realizado con nucleófilos moderados En general, los sustituyentes son mucho más lábiles que otros sustituyentes halógenos Los nucleófilos fuertes, por ejemplo el agua y los hidróxidos, con consiguen desplazar al fluoruro, mientras que los nucleófilos moderados, por ejemplo los fenoles, imidazoles, aminas, tioles y algunas amidas sufren reacciones fáciles de desplazamiento, incluso a temperatura ambiente (D Boger y col , Biorg Med Chem Lett 2000, 10 1471-75, F Terrier, Nucleophilic Aromatic Displacement The Influence of the Nitro Group, editorial VCH Publishers, Nueva York, NY 1991) Los fenoles tipificados en los compuestos 6b y 12a pueden tratarse con compuestos de aril-flúor debidamente sustituidos para producir éteres de diarilo (ver más abajo)

Los éteres de arilo pueden obtenerse también con eficacia mediante una condensación catalizada con $Cu(OAc)_2$ de ácidos benceno-borónicos sustituidos y fenoles (D A Evans y col , Tetrahedron Lett 1998, 39 2937-2940 y D M T Chan y col , Tetrahedron Lett 1998, 39 2933-2936) Este método de obtención puede adaptarse también a fenoles del tipo 6b y 12a Existe una gran disponibilidad comercial de ácidos benceno-borónicos sustituidos con un gran número de sustituyentes diversos

Como alternativa se han publicado también variaciones de la síntesis de eter de diarilo de Ullmann con sales de Cu(I) (J -F Marcoux y col , J Am Chem Soc 1997, 119 10539-540, E Buck y col , Org Lett 2002, 4(9) 1623-1626) o procedimientos de adición catalizados con paladio (G Mann y col , J Am Chem Soc 1999, 121 3224-3225) El experto en la materia se dara cuenta de que el procedimiento óptimo dependerá de la naturaleza y de la posición de los sustituyentes sobre los anillos arilo que tienen que reaccionar y podrá identificar las condiciones útiles para efectuar la adición sin necesidad de una experimentación superflua

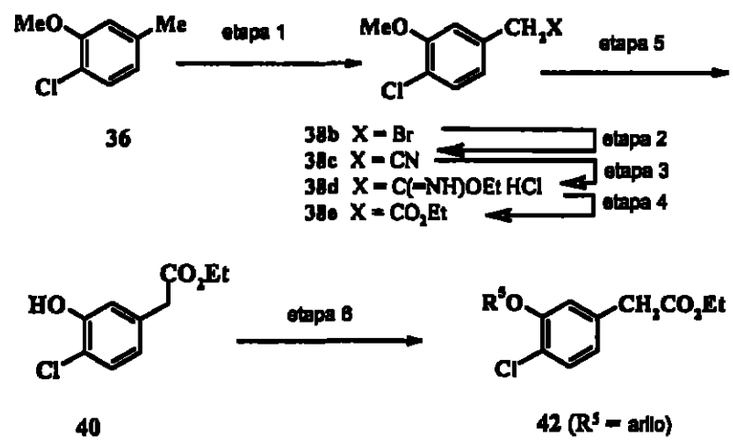
ESQUEMA 3



Los derivados ácido 5-metil- y 5-etil-3-hidroxi-fenilacetico pueden obtenerse por monometilación del ácido 3,5-dihidroxi-fenilacético para obtener los compuestos 26a y después, sucesivamente, por tratamiento con anhidrido tríflico y adición mediada por dialquil-cinc/Pd[P(Ph)$_3$]$_4$ para obtener los compuestos 28a y 28b Aunque las reacciones se ilustren con grupos metilo y etilo, el experto en la materia comprenderá fácilmente que se puede introducir una gran variedad de sustituyentes en función de los reactivos elegidos La desmetilación del éter de metilo se lleva a cabo del modo descrito anteriormente, obteniendose fenoles que pueden utilizarse para introducir los éteres de diarilo Los compuestos ácido 3-ariloxi-5-metoxi-fenilacético pueden

obtenerse por monoarilación de 3,5-dihidroxi-fenilacetatos de alquilo y posterior metilación, obteniéndose los compuestos 34b (esquema 3) Se pueden obtener facilmente otros compuestos alcoxi reemplazando el yoduro de metilo por otros agentes alquilantes

ESQUEMA 4

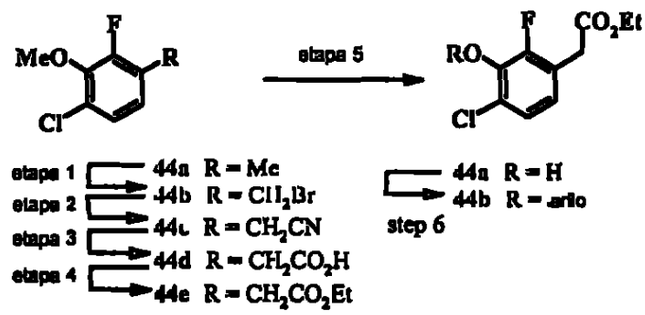


Algunas veces se dispone de compuestos previos útiles del tipo ácido fenilacético sustituido, pero se ha aplicado también una vía alternativa que consiste en utilizar sustituyentes metilo para modificar la cadena lateral del ácido acético Se obtiene el 4-cloro-3-hidroxi-fenilacetato de etilo (40) a partir del 1-cloro-2-metoxi-4-metil-benceno bromación bencílica (etapa 1) y desplazamiento del átomo de bromo con cianuro sódico (etapa 2) Por hidrólisis del nitrilo (etapas 3 y 4) y desmetilación del éter en condiciones estándar se obtiene el compuesto 40 Las desmetilaciones con BBr_3 o LiI/colidina sin son técnicas eficaces para convertir los éteres de metilo en los fenoles correspondientes La incorporación del éter de arilo o de

heteroarilo se efectua por uno de los métodos descritos anteriormente

Los compuestos ácido 4-cloro-2-fluor-3-fenoxi-fenil-acético (esquema 5) pueden obtenerse a partir del 1-cloro-3-fluor-2-metoxi-4-metilbenceno que se somete a una bromación bencílica con NBS y AIBN, desplazamiento con cianuro, hidrólisis del nitrilo y esterificación del ácido carboxílico aplicando una secuencia similar a la descrita en el esquema 4

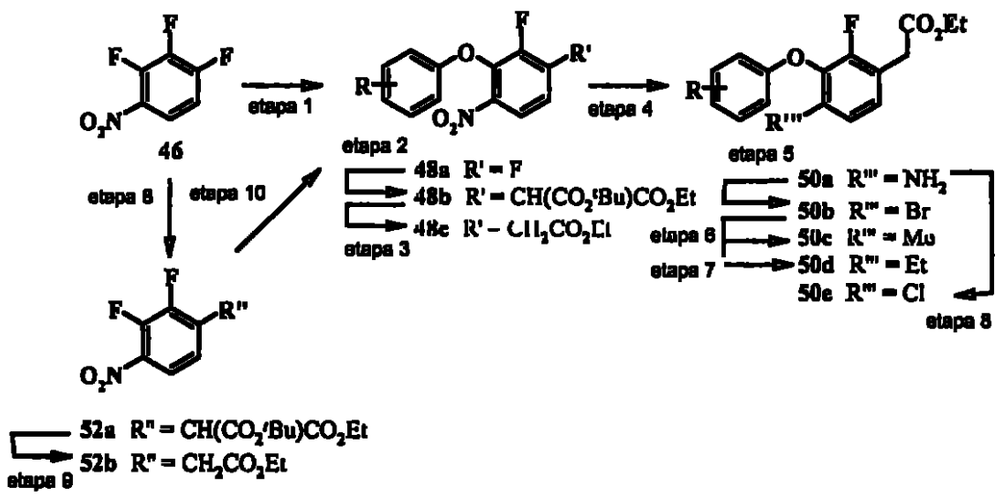
ESQUEMA 5



Como alternativa, la síntesis de los compuestos sustituidos por fluor en posición 2 puede llevarse a cabo aprovechando el fácil desplazamiento de los compuestos fluor-aromáticos Por ejemplo, el tratamiento del 1,2,3-trifluor-4-nitro-benceno (46) con un fenolato de metal alcalino provoca el desplazamiento del grupo flúor de la posición 3, con buena regioselectividad, obteniéndose el 48a (esquema 6) El tratamiento del compuesto 48a con el carbanión formado por desprotonación del malonato de *tert*-butil-etilo se traduce en una introducción regioselectiva de un éster malónico (48b) que se somete a una hidrólisis catalizada con ácido del éster

de *tert*-butilo y a una descarboxilación para obtener el compuesto 48c Después de la introducción de los restos fenoxi y ácido acético, el grupo nitro se convierte fácilmente en otros sustituyentes en la posición 4 Por reducción del sustituyente nitro se obtiene la amina correspondiente 50a que después puede someterse a reacciones de Sandmeyer En el caso que nos ocupa, se utiliza la reacción de Sandmeyer para introducir un sustituyente bromado 50a o clorado 50e El sustituyente bromado puede hacerse reaccionar seguidamente con dialquil-cinc (la reacción de Negishi) para obtener los compuestos ácido 4-alquil-3-ariloxi-2-fluor-fenilacético ejemplificados en los compuestos 50c y 50d

ESQUEMA 6

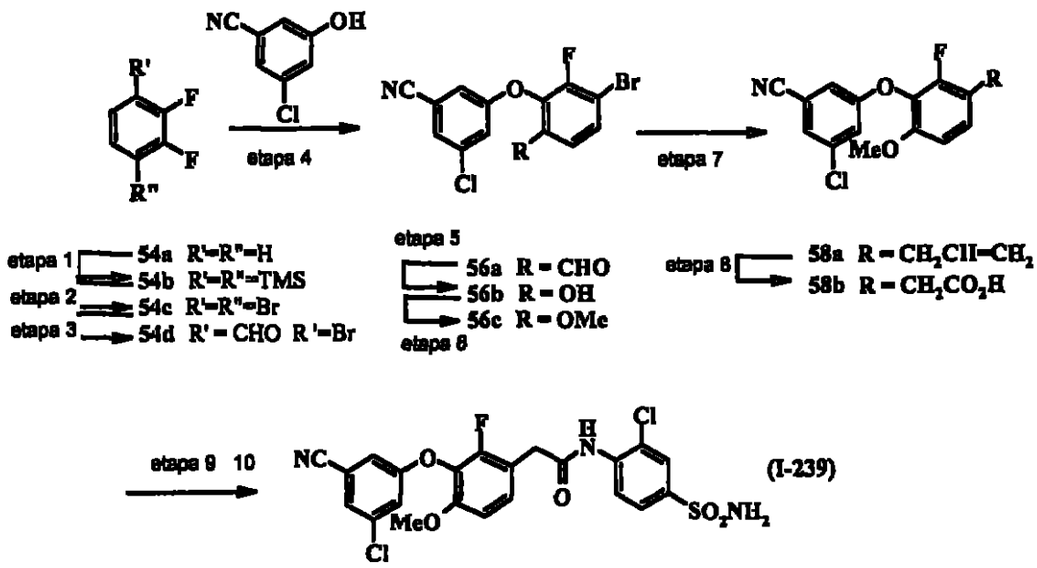


Como alternativa, por reacción del éster *tert*-butil-etilo del ácido malónico se obtiene una mezcla 2 1 de aductos regioisómeros, en la que predomina el desplazamiento del flúor a la posición 1, compuesto 52a Por hidrólisis y descarboxilación de 52a se obtiene el ácido fenilacético 52b

que es también un sustrato efectivo para la introducción de un éter de arilo y para la química del tipo Sandmeyer

Los compuestos ácido 4-alcoxi-2-fluor-3-fenoxi-fenil-acético se obtienen por un método alternativo Se trata una mezcla de orto-difluorbenceno (54a) y cloruro de trimetil-sililo butil-litio, obteniéndose el 2,3-difluor-1,4-bis-trimetilsilanil-benceno (54b) que se broma para rendir el compuesto 54c Por monometalación selectiva de 54c con un complejo de cloruro de isopropil-magnesio/cloruro de litio y tratando el compuesto de organo-magnesio con DMF se obtiene el compuesto 54d Por reacción de 54d con un fenol en presencia de K_2CO_3 se consigue el desplazamiento del átomo de fluor adyacente al aldehído, obteniéndose el compuesto 56a Se somete el aldehído a una oxidación de Baeyer-Villiger con ácido trifluorperacético, que sufre una hidrólisis concomitante, obteniéndose el fenol 56b que se alquila con Cs_2CO_3 y yoduro de metilo, resultando de ello el análogo sustituido con metoxi 56c Por metalación del sustituyente bromo restante con iso-PrMgCl/LiI/THF y por alquilación del reactivo de Grignard resultante se obtiene el 58a, que se descompone por oxidación con $NaIO_4$/Ru(III)Cl_3, de ello resulta el ácido fenilacético 58b que se convierte en las amidas correspondientes por los procedimientos descritos previamente

ESQUEMA 7

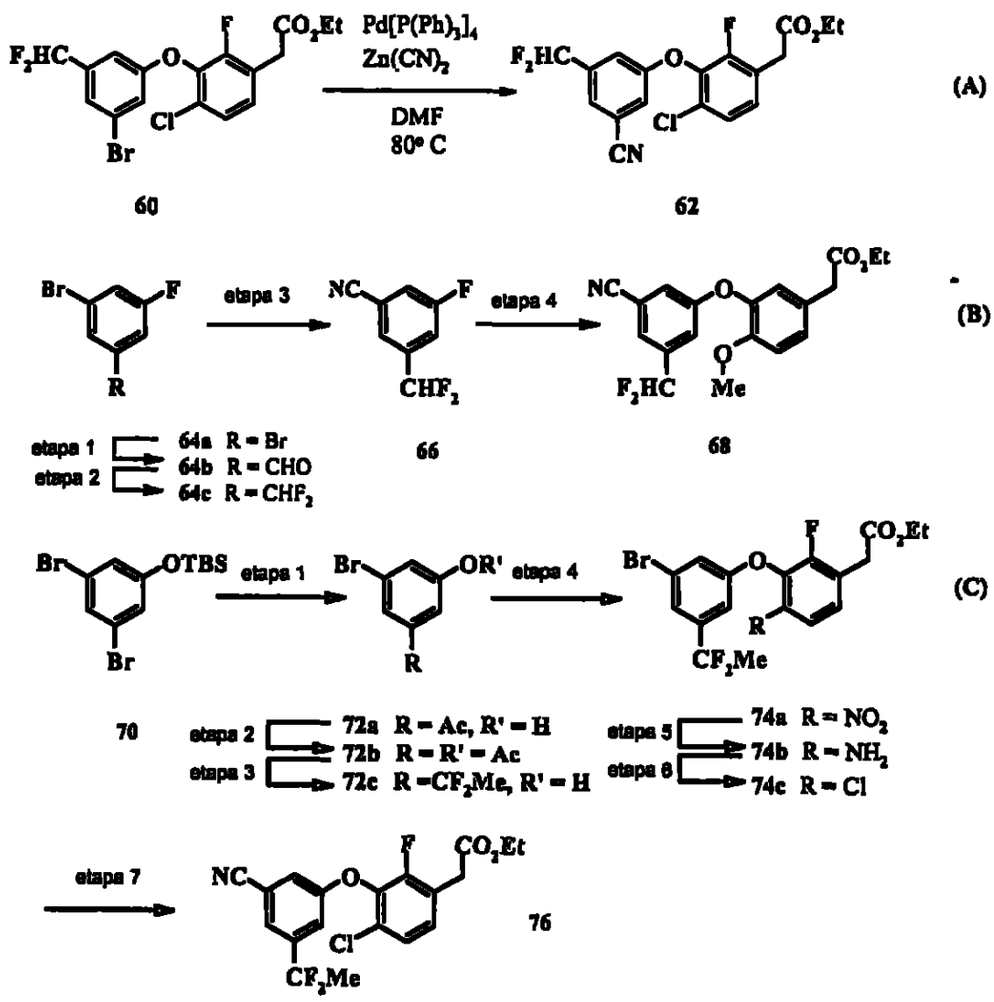


Los ésteres de ácido fenilacético sustituido así obtenidos se convierten en las amidas correspondientes por una secuencia de tres etapas, que incluye la hidrólisis del éster, la conversión del ácido resultante en el cloruro de ácido y la condensación del cloruro de ácido con una arilamina o heteroarilamina

Los compuestos aromáticos sustituidos con flúor que son utiles como compuestos intermedios para la formación de los éteres de biarilo son productos comerciales o pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos previos de síntesis que sean productos comerciales Pueden adquirirse como productos comerciales el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo (59a), el 1-bromo-3-cloro-5-fluorbenceno, el 1-bromo-2-fluor-4-clorobenceno, el 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo, el 3-fluor-5-trifluormetil-benzonitrilo (59b), el 3,5-dibromo-fluor-benceno, el 1,3-dicloro-2-fluorbenceno (59c), el 1,4-dicloro-2-fluor-

6-bromo-benceno (59d), el 1-cloro-2-fluor-4,6-dibromo-benceno (59e) y el 1-cloró-2,6-difluor-4-bromo-benceno (59f) Los sustituyentes cianuro pueden introducirse en el anillo aromático por desplazamiento catalizado con $Zn(CN)_2$/paladio de un halógeno por el cianuro, que puede efectuarse ya sea después de la formación del éter de biarilo, ya sea sobre un compuesto previo halogenado (esquema 8 - reacción B)

ESQUEMA 8



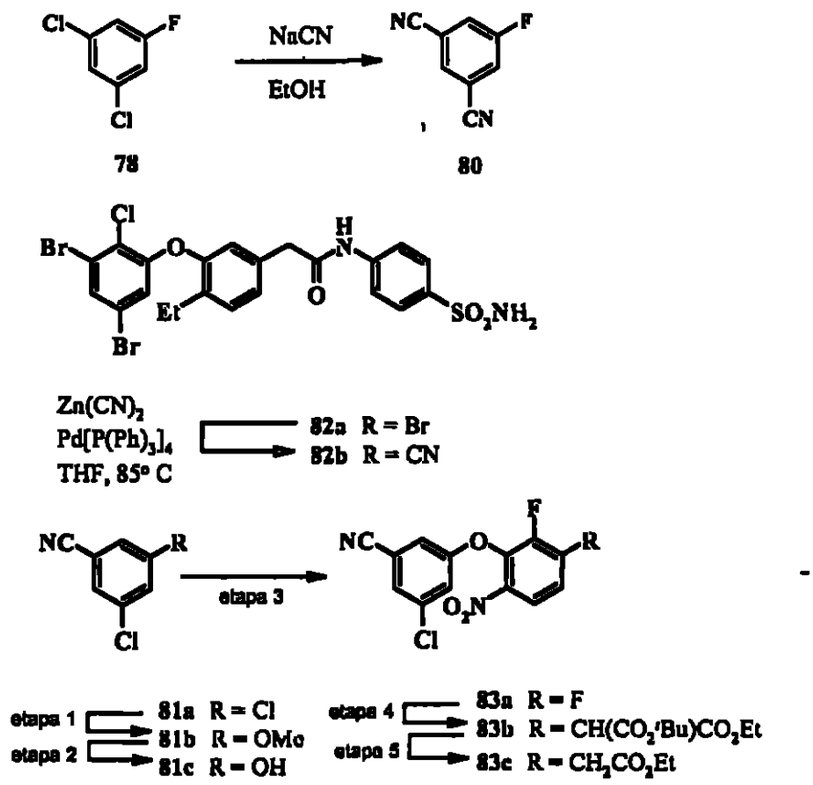
Los compuestos sustituidos por fluoralquilo son formas de ejecución utiles de la invención y los compuestos 66 y 72c

se obtienen por fluoracion de un compuesto carbonilo con un agente fluorante, por ejemplo el trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) o el difluoruro de [bis(2-metoxietilamino)azufre (Deoxo-Fluor®) De este modo se mono-metala y formila el 1,3-dibromo-5-fluorbenceno (64a) para obtener el 64b Por fluoración del 64b con DAST se obtiene el 64c, que se trata opcionalmente con $Zn(CN)_2$ y Pd[P(Ph)3]4 para introducir un nitrilo antes de la formación del éter de bisarilo 68 por condensación del 66 y con el 52b El sustituyente 1,1-difluoretilo se introduce utilizando una estrategia similar, fluorando un derivado acetilo con el Deoxo-Fluor® El compuesto acetilo 72b se obtiene por mono-metalación del compuesto 70 y tratamiento con N-metil-N-(metoxi)acetamida El ácido fenilacético plenamente elaborado 74 se obtiene por condensación del 72c con el 52b y posterior reacción de Sandmeyer en presencia de Cu(I)Cl y HCl La introducción opcional de un grupo cianuro en el anillo arilo (etapa 7) se lleva a cabo del modo descrito previamente

La sustitución di-ciano es otra características de algunas formas de ejecución de la presente invención y los compuestos diciano aromáticos, p ej el 80, son fácilmente accesibles por bis-cianación de un compuesto dihalógeno previo 78 El experto en la materia comprenderá facilmente que esta transformación puede llevarse a cabo con una gran variedad de sustratos dihalogenados Es posible una flexibilidad considerable en la secuencia de las transformaciones y la bis-cianación puede efectuarse antes o después de la

formación del éter de biarilo, p ej la transformación del compuesto 82a en el 82b

ESQUEMA 9

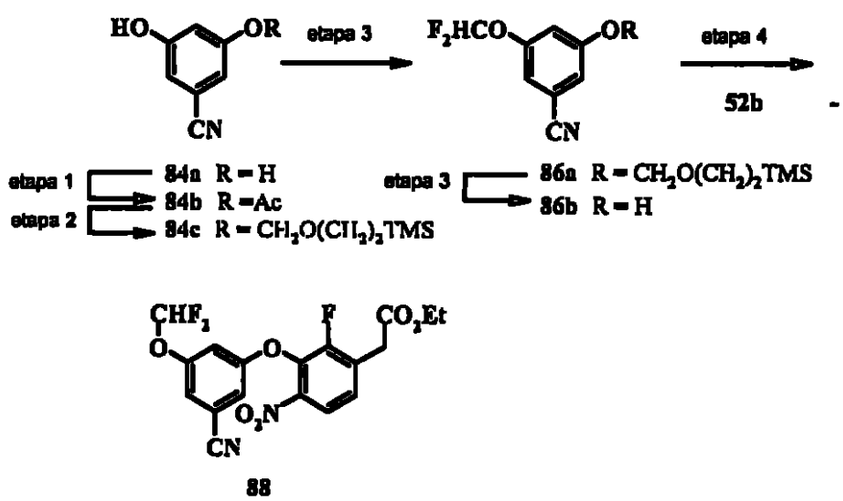


En algunos ejemplos de la presente invención se introduce el éter de biarilo por reacción de un fenol debidamente sustituido y un ácido fenilacetico sustituido por flúor o compuesto previo del mismo (ver esquema 6) Muchos fenoles utiles con productos comerciales El 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (81c) es un compuesto intermedio útil para la síntesis de algunas formas de ejecución de la presente invención El 81c se obtiene de modo conveniente a partir del 3,5-diclorobenzonitrilo (81a) por desplazamiento de un sustituyente cloro con metóxido sódico y por desmetilación

mediada por LiI/colidina del éter de arilmetilo resultante 81b Se hace reaccionar el fenol con el compuesto 46 para obtener el 83a que se transforma seguidamente en el 83c del modo descrito previamente

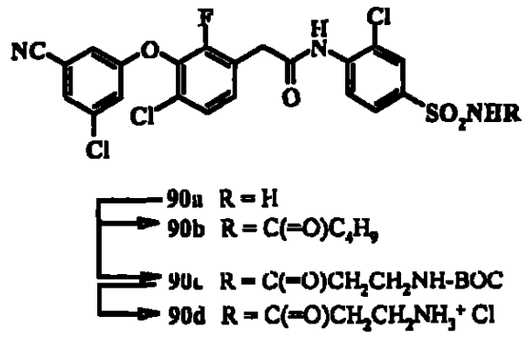
La introducción de sustituyentes haloalcoxi se efectua fácilmente por adición de un dihalocarbeno a un fenol Se transforma el 3,5-dihidroxi-benzonitrilo (84a) en el éter mono-SEM de estable en medio básico 84c que se hace reaccionar con un difluorcarbeno generado por eliminación descarboxilante del ácido difluorcloroacético (esquema 10)

ESQUEMA 10



Por desprotección y condensación del fenol resultante 86b con el 2,3-difluor-4-nitro-fenilacetato de etilo 52b se obtiene el compuesto 88 que puede convertirse seguidamente en compuestos de la presente invención

ESQUEMA 11

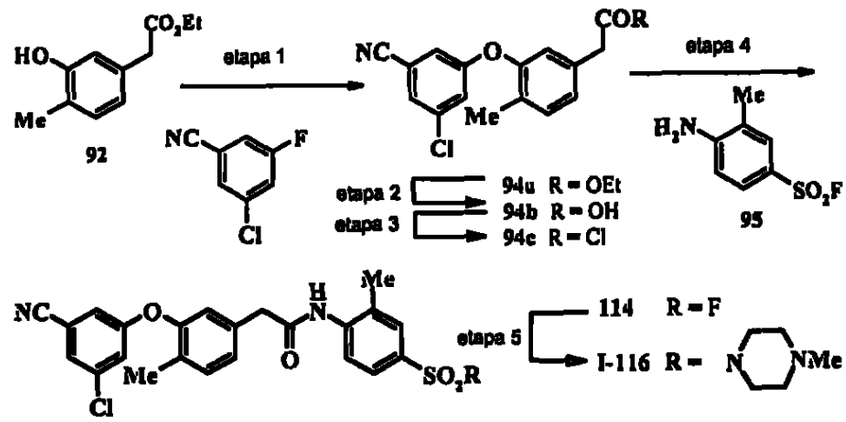


Otras formas de ejecución de la invención incluyen las N-acilsulfonamidas (esquema 11) que pueden obtenerse por acilación de las sulfonamidas correspondiente La acilación puede efectuarse por reacción de la sulfonamida con un haluro de acilo o un anhídrido, p ej anhídrido propiónico o, en el caso de acilación con aminoácidos de N protegido, por activación transitoria del ácido carboxílico y posterior condensación con el compuesto 90a y desprotección Los métodos de activación, adición y desprotección de aminoácidos son bien conocidos en la técnica Aunque las acilsulfonamidas se representan en el esquema 11 en forma de moléculas neutras, el protón ácido del nitrógeno de la acilsulfonamida puede desprotonarse fácilmente para formar sales Las acilsulfonamidas formadas a partir de aminoácidos pueden desprotegerse mediante procedimientos bien conocidos de la técnica y el grupo amina libre puede convertirse en una sal de adición de ácido

Otras sulfonamidas de N protegido pueden obtenerse por amidación con un fluoruro de 4-amino-bencenosulfonilo (95) para obtener un compuesto intermedio fluoruro de sulfonilo

114 que se hace reaccionar posteriormente con una (di)alquilamina para obtener los derivados sulfonamida deseados

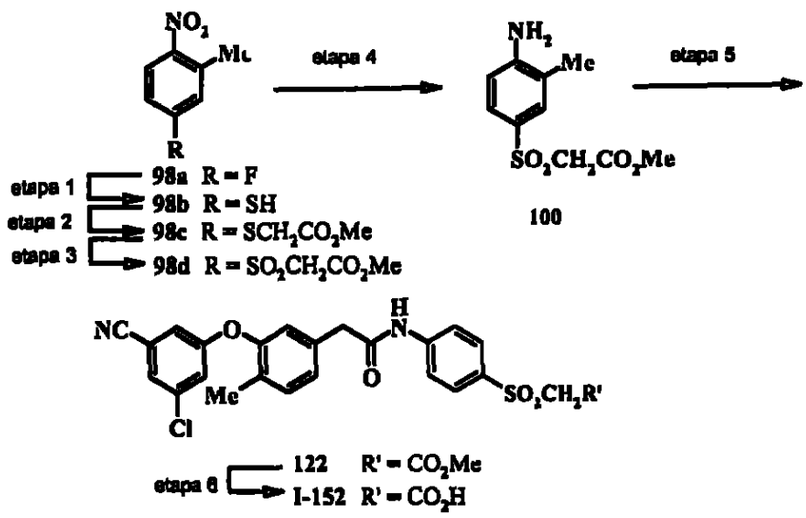
ESQUEMA 12



Las 4-amino-benceno-sulfonas son compuestos intermedios útiles para la síntesis de algunas formas de ejecución de la presente invención (esquema 13) Las anilinas requeridas se obtienen a partir del 4-fluor-2-metilnitrobenceno Por desplazamiento del fluoruro con sulfuro sódico y alquilación del tiol resultante con etil-bromoacetamida y oxidación del tiol en la sulfona correspondiente con MCPBA permite obtener el compuesto 98d Por reducción del sustituyente nitro y condensación de la amina resultante 100 con un cloruro de aroílo se obtiene el compuesto 122 Es posible la posterior modificación de los grupos funcionales, p ej mediante hidrólisis del éster del ácido carboxílico aplicando la metodología descrita anteriormente Otros agentes alquilantes útiles para obtener los compuestos de la presente invencion incluyen los haloalcanoles, p ej el bromoetanol y el bromopropanol, las haloaminas de N protegido, p ej el (2-bromo-

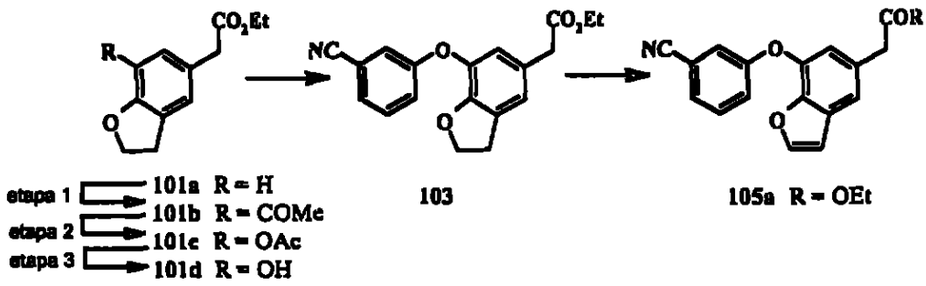
etil)-carbamato de tert-butilo y el bromoacetonitrilo Los correspondientes análogos de éter pueden obtenerse por alquilación de fenoles análogos (ver, p ej P G Wyatt y col , J Med Chem 1995, 38(10) 1657-1665)

ESQUEMA 13



Los derivados de ácido (7-ariloxi-benzofuran-5-il)-acético se obtienen a partir del (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-acetato de etilo (101a) La introducción del sustituyente oxígeno se efectúa por acetilación de Friedel-Craft y posterior reordenamiento de Baeyer-Villiger e hidrólisis del acetato, obteniéndose el compuesto 101d La introducción del resto ariloxi puede llevarse a cabo por desplazamiento S_NAr de un haluro de arilo o por condensación catalizada con $Cu(OAc)_2$ de ácidos bencenoborónicos sustituidos, del modo descrito anteriormente Por oxidación del dihidrofurano mediante una bromación alílica, que sufre espontáneamente una desbromhidratación, se obtiene el compuesto 105a

ESQUEMA 14



Dosificación y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración oral y de excipientes La administración oral puede realizarse en forma de de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías de administración, incluida la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente intensificador de penetración), bucal, nasal, por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosificación diaria, que puede ajustarse en función del grado de dolor y de la respuesta del paciente al ingrediente activo

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales,

pueden incorporarse a las formas de las composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación Las composiciones farmacéuticas y las formas unitarias de dosificación pueden estar formadas por ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formulas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idonea del ingrediente activo, acorde con el intervalo de dosis diarias que se pretende aplicar Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación persistente o de liquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral Una preparación tipica contendrá del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p) El término "preparación" o "forma de dosificación" se pretende que incluya tanto las formulaciones sólidas como las líquidas del compuesto activo y el experto en la materia comprenderá facilmente que el ingrediente activo puede presentarse en diferentes preparaciones en función del organo o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados

El término "excipiente" utilizado en esta descripción se refiere a un compuesto que es útil para fabricar una composición farmacéutica, es seguro en general, no tóxico y no presenta efectos molestos en sentido biológico ni en otros

sentidos e incluye los excipientes que son aceptables para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano El término "excipiente" utilizado en esta descripción incluye tanto un excipiente como varios excipientes

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa a sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original Dichas sales incluyen (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido malico, ácido maleico, acido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, acido benzoico, acido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, acido metanosulfonico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2 2 2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutamico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares, o (2) las sales formadas cuando un proton ácido existente en el compuesto original se reemplaza por un ion

metálico, p ej un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion aluminio, o se coordina con una base orgánica, por ejemplo la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares Las N-acilsulfonamidas tienen un protón ácido que puede cederse para formar la sal de un catión orgánico o inorgánico Otros compuestos de la invención tienen un nitrógeno básico que puede formar sales de adición de ácido

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acetico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas), definidas en esta descripción, de la misma sal de adición de ácido

Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, tabletas, píldoras, sellos, supositorios y gránulos dispersables Un excipiente sólido puede ser una o varias sustancias que pueden actuar además como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material encapsulante En los polvos, el excipiente es por lo general un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido En las tabletas, el componente activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene la necesaria capacidad de

aglutinación, en proporciones idóneas, y compactado en la forma y tamaño deseados Los excipientes idóneos incluyen, pero no se limitan a carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, un cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas Estas últimas incluyen aquellas preparaciones de forma sólida que se convierten en preparaciones de forma líquida poco antes del uso Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsiones, por ejemplo la lecitina, el monooleato de sorbita o la acacia Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, agentes estabilizantes y espesantes idóneos Las suspensiones pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales y sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administracion parenteral (p ej mediante inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas unitarias de dosificación en ampollas, jeringuillas preenvasadas, recipientes de infusión de volumen pequeño o contenedores multidosis, que llevan añadido el conservante Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehiculos aceitosos y no acuosos incluyen el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (p ej aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p ej oleato de etilo) y pueden contener auxiliares de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes Como alternativa, el ingrediente activo puede adoptar la forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución que se reconstituye antes del uso con un vehículo idóneo, p ej agua esterilizada y libre de pirógenos

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y

llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto, las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia, y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusion, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y despues se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación A continuación se vierte la mezcla homogenéa fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador Las formulaciones pueden suministrar en forma

de dosis individual o multidosis En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP) El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por

ejemplo en cápsulas o cartuchos p ej de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p ej la azona (1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona) Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lípida soluble, p ej caucho de silicona o un polímero biodegradable, p ej ácido poliláctico

Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington The Science and Practice of Pharmacy 1995, coordinado por E W Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania Un farmacéutico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de esta especificación para obtener numerosas formulaciones desti-

142

nadas a una vía de administración particular sin convertir en inestables las composiciones de la presente invencion y sin mermar su actividad terapéutica

La modificación de los compuestos presentes para conferirles una mayor solubilidad en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de la sal, esterificación, etc), que son bien conocidas de los expertos en la materia Forma parte también de la habilidad técnica habitual la modificación de la vía de administración y del régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de regular la farmacocinética de los compuestos presentes para obtener de ellos el máximo efecto beneficioso en los pacientes

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" utilizado en esta descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo La dosis se ajustará a los requisitos individuales de cada caso particular Que la dosificación pueda variar dentro de amplios límites dependerá de numerosos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, de otros medicamentos con los que se esté tratando al paciente, de la vía y forma de administración y de las preferencias y de la experiencia del facultativo médico que atiende al paciente Para la administración oral podría ser apropiada una dosis diaria comprendida entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal al día en caso de monoterapia y/o de terapia de combinación Una dosificación diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg

de peso corporal, la preferida en especial se situa entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y la preferida en forma muy especial entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis se situará entre 7 mg y 0,7 g por dia La dosificación diaria puede administrarse en forma de dosis unica o puede subdividirse en varias dosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto A continuación se incrementa la dosis en pequeñas cantidades, hasta alcanzar el efecto óptimo en un paciente individual El experto en tratar las enfermedades descritas en esta solicitud será capaz, sin necesidad de una experimentación superflua y sobre la base de sus conocimientos personales, de su experiencia y de las enseñanzas de esta solicitud, de hallar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos

En formas de ejecución de la invención, el compuesto activo o una sal del mismo puede administrarse en combinación con otro agente antivirico, por ejemplo un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, otro inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la proteasa del VIH Cuando se administra el compuesto activo o su derivado o su sal en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede resultar mayor, que la del compuesto original Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, tal administración puede ser concurrente o

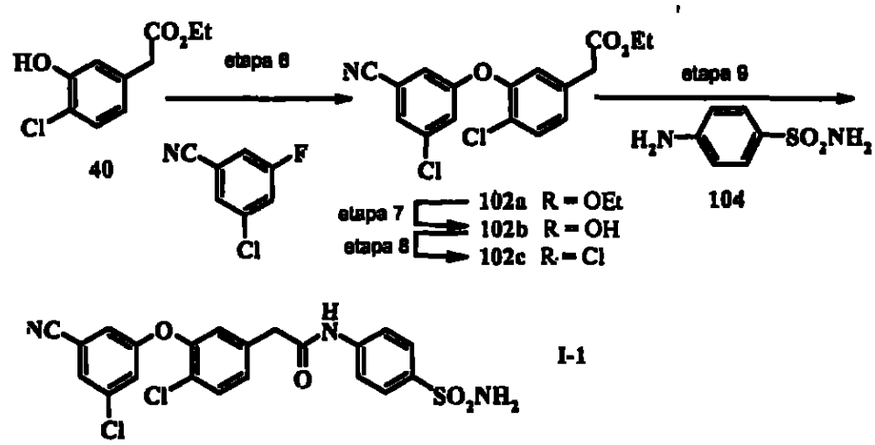
sucesiva con respecto a la de los derivados nucleósidos La "administración concurrente" utilizada en esta descripción incluye por tanto la administracion de los agentes al mismo tiempo o en tiempos diferentes La administración de dos o más agentes al mismo tiempo puede efectuarse mediante una formulación unica que contenga dos o más ingredientes activos o mediante una administración esencialmente simultánea de dos o varias formas de dosificación con un agente activo unico

Se da por supuesto que las referencias actuales al tratamiento se extienden a la profilaxis y también al tratamiento de estados patológicos actuales y que el tratamiento de animales incluye el tratamiento de los humanos y el de otros animales Además, el tratamiento de una infección de VIH, utilizado en esta descripción, incluye además el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o estado patológico asociado con o mediado por una infección de VIH o los síntomas clínicos de los mismos

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas unitarias de dosificación En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada, dicho envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o en ampollas La forma unitaria de dosificación puede ser además una cápsula, una tableta, un sello, una pastilla o puede ser el número adecuado de estas presentaciones en forma envasada

Ejemplo 1

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-1)



Etapa 1 - Se calienta a reflujo durante 3 h una solución de 4-cloro-3-metoxitolueno (36, 0,5 g, 3,2 mmoles), NBS (0,57 g, 3,2 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,031 g, 0,13 mmoles) en 32 ml de DCE Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con agua y salmuera Se seca el extracto orgánico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto bromometilo 38b que se utiliza sin más purificación

Etapa 2 - Se agitan a temperatura ambiente durante una noche los 28 g (0,166 mmoles) del compuesto 38b de la etapa anterior junto con NaCN (28 g, 0,58 mmoles, 3,5 equiv) y 500 ml de EtOH del 90% en agua Se reparte el residuo en bruto entre EtOAc y H_2O (359 ml de cada), se lava con salmuera, se seca, se filtra y se concentra Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un

gradiente de EtOAc en hexano (de 100 % de hexano al 90% de hexano), obteniéndose 21 g del compuesto 38c

Etapa 3 - Se hace burbujear suavemente HCl gaseoso a través de una solución enfriada de de 4-cloro-3-metoxiacetonitrilo (38c) en tolueno (10 ml), éter (10 ml) y EtOH (1 ml) durante unos 10 min Se interrumpe la reacción y se almacena la mezcla reaccionante a -30 °C durante una semana Por cromatografía CCF no se logra detectar ningun resto de material de partida Se evapora el disolvente y se agita el sólido amarillo con Et_2O, se filtra y se lava con Et_2O y se seca en estufa con vacío, obteniéndose 0,57 g (90%) de 4-cloro-3-metoxifenilmetilimidato de etilo (38d)

Etapa 4 - Se calienta a 40 °C durante 3 h una solución de 0,57 g de 38d y 10 ml de H_2O Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se extrae con EtOAc Se seca la mezcla reaccionante (MgSO4), se filtra y se concentra y se usa el producto resultante 38e sin más purificación

Etapa 5 - Se enfría a -78°C una solución de 4-cloro-3-metoxifenilacetato de etilo (38e, 36 g, 157 mmoles) y DCM (2 l) y se le añade en 30 min una solución de BBr_3 (74 ml, 785 mmoles, 1,0 M en CH_2Cl_2) Después de 1 h a -78 °C se deja calentar la mezcla reaccionante a T A Una vez consumido el material de partida se enfría la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo y se interrumpe la reacción con 200 ml de agua Se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 EtOAc (4 1 v/v) Se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniendose 30 g (90%) del compuesto 40

Etapa 6 - Se agita y se calienta a 110°C durante 6 h una solucion de 40 (1,07 g, 5 mmoles), 3,5-dicloro-benzonitrilo (1,3 g, 7,56 mmoles), K_2CO_3 (2,07 g, 15,0 mmoles) en NMP (10 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se diluye con H_2O (50 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacio Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano (10 90), de este modo se obtienen 0,328 g de 102a

Etapa 7 - A una solución de 102a (0,80 g, 1,98 mmoles) y LiOH (142,5 mg, 5,94 mmoles) en EtOH (8 ml) se le añade agua (2 ml) y se agita durante a T A Se concentra la mezcla con vacío y se acidifica el residuo con HCl 1 N y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto 102b que se utiliza sin más purificación en la etapa 8

Etapa 8 - A una solución de 102b (0,75 g, 1,994 mmoles) y DCM (8 ml) se le añade DMF (2 gotas) y 0,05 ml de cloruro de oxalilo (0,348 ml, 0,505 g, 3,99 mmoles) Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T A Se eliminan los reactivos volátiles con vacío y el cloruro de ácido en bruto 102c se utiliza directamente en la etapa siguiente

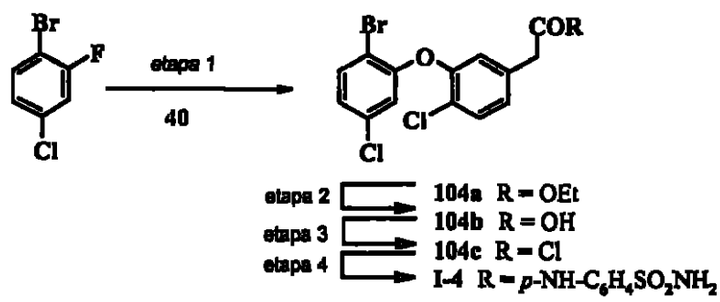
Etapa 9 - Se disuelve el cloruro de ácido 102c (0,092 g) en 3 ml de acetona y se inertiza con nitrógeno En un matraz aparte se carga la 4-amino-bencenosulfonamida (0,046 g, 0,270 mmoles) y se le añade agua (1 ml) para disolver la

sulfonamida Se añade $NaHCO_3$ (0,050 g) y después se añade lentamente la solución acetónica, manteniendo la mezcla en agitación durante una noche Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con HCl del 10% y salmuera Se seca la solución de EtOAc (Na_2SO_4), se filtra y se concentra y se purifica el producto en bruto por cromatografía a traves de SiO_2 eluyendo con EtOAc hexanos (60 40), de este modo se obtiene el compuesto I-1 p f = 211-213, EM = 476

El compuesto I-3 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 9, en la que el 4-amino-benceno se sustituye por la amida del ácido 3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-propano-1-sulfónico (J H Chan y col , J Med Chem 2004, 47(5) 1175-1182)

Ejemplo 2

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-4)



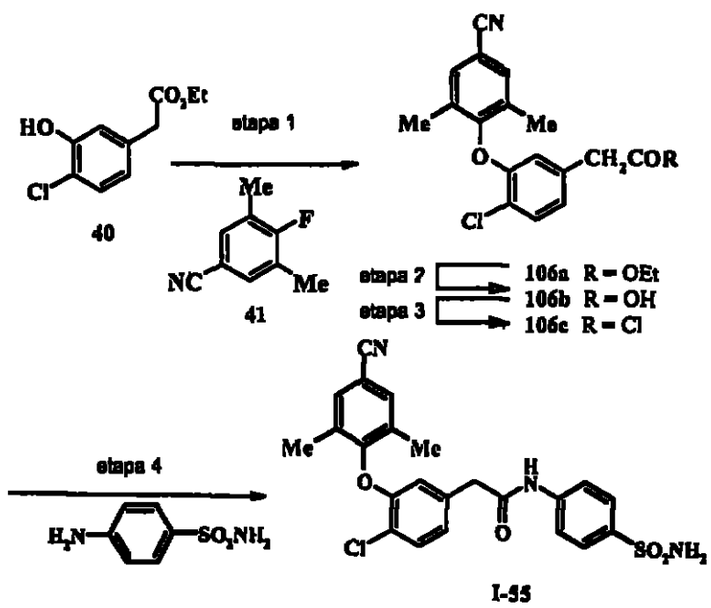
Etapa 1 - Se agita y se calienta a 130°C durante 8 h una solución del fenol 59c (2,0 g, 9,32 mmoles), 1-bromo-2-fluor-4-cloro-benceno (1,28 ml, 2,15 g, 10,25 mmoles), K_2CO_3 (3,84 g, 30 mmoles) en NMP (20 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se diluye con H_2O (50 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se

lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con (EtOAc al 10 % en hexano), de este modo se obtienen 0,328 g (% del rendimiento teórico) de I-4

Las etapas 2-4 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 - 9 del ejemplo 1, obteniéndose el I-4 El compuesto I-3 se obtiene de igual manera, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la amida del ácido 3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-propano-1-sulfónico (J H Chan y col , J Med Chem 2004, 47(5) 1175-1182)

Ejemplo 3

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-55)



Etapa 1

Se agita y se calienta a 120°C durante 6 h una solución de 40 (0,600 g, 2,79 mmoles), 3,5-dimetil-4-fluorbenzonitrilo (41, 0,459 g, 3,07 mmoles), K_2CO_3 (1,157 g, 8,37 mmoles) en NMP (6 ml) Una vez consumido el material de partida se enfría la solución y se acidifica con HCl del 10% y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 y se eluye con un gradiente de EtOAc en hexano (100% de hexano al 50% de hexano), obteniéndose el compuesto 106a

Las etapas 2-4 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, de este modo se obtiene I-55

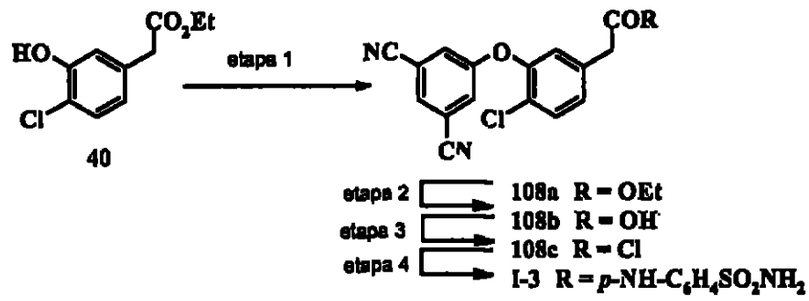
El compuesto I-56 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-68 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-cloroanilina

El compuesto I-135 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 4

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-2)



Etapa 1 - Se agita y se calienta a 100°C durante 12 h una solución de 40 (1,335 g, 6,22 mmoles), 5-fluor-isoftalonitrilo (1,0 g, 6,84 mmoles), K_2CO_3 (2,579 g, 18,66 mmoles) en NMP (10 ml) Se enfria la mezcla reaccionante a T A y se diluye con H_2O (50 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos organicos, se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacio, obteniéndose 108a

Las etapas 2-4 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, de este modo se obtiene I-3

El compuesto I-5 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-cloro-fenil-amina

El compuesto I-6 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la N,N-dimetil-benceno-1,4-diamina

El compuesto I-194 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-pirrol-1-il-fenilamina

El compuesto I-195 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-fluor-fenilamina

El compuesto I-196 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-metoxifenilamina

El compuesto I-197 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-isopropilfenilamina

El compuesto I-198 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-metil-fenilamina

El compuesto I-199 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-etilfenilamina

El compuesto I-200 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2,3-dimetilfenilamina

El compuesto I-201 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-metil-4-metoxi-fenilamina

El compuesto I-202 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-ciclohexil-fenilamina

El compuesto I-203 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-amino-benzonitrilo

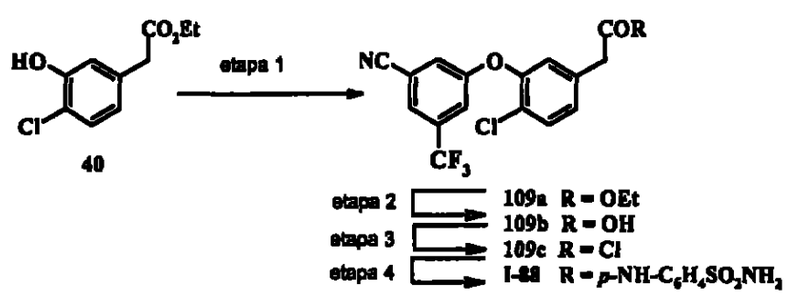
El compuesto I-204 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-trifluormetil-fenilamina

El compuesto I-205 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 4 del ejemplo 3, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-amino-4,5-dimetoxi-benzoato de metilo

El compuesto I-208 se obtiene de igual manera, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la fenilamina

Ejemplo 5

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-88)



El [4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-acetato de etilo 3-bromo-5-trifluormetilfenol (109a) se obtiene por condensación del compuesto 40 y el 3-fluor-5-trifluormetil-benzonitrilo (59b) aplicando el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 Las etapas de 2 a 4 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1, de este modo se obtiene I-88

El compuesto I-89 se obtiene por el mismo procedimiento que el I-88, excepto en la etapa 4, en la que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-90 se obtiene por el mismo procedimiento que el I-88, excepto en la etapa 4, en la que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 4-amino-2-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 6

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida (I-116)

Las etapas 1-3 se describen en el esquema 1 y las etapas 4-8 se representan en el esquema 12

Etapa 1 - A una solución enfriada de 4-hidroxi-3-metoxifenilacetato de etilo (4a, 13,7 g, 65,2 mmoles) y 260 ml de CH_2Cl_2 en atmósfera de N_2 se le añade pro goteo el anhídrido tríflico (16 ml, 97,9 mmoles) y después se efectúa una adición por goteo de piridina (8,9 ml, 8,8 mmoles) Se agita la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo durante 3 h Se transfiere la solución a un embudo de decantación y se

lava con agua y salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose 21 g (90%) del compuesto 4b

Etapa 2 - A una solución de 3-metoxi-4-trifluorsulfoniloxifenilacetato de etilo (4b) en 4 ml de THF, enfriada en un baño de agua-hielo, se le añade lentamente una solución de $Pd(dppf)Cl_2$ (0,024 g, 0,029 mmoles) y DIBAL-H (6 ml, 0,058 mmoles, 1,0M en PhMe) y una pequeña cantidad de THF, seguidamente se añade el dimetilcinc (0,29 ml, 0,58 mmoles, 2,0 M en PhMe) Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla reaccionante a T A y después se calienta a reflujo durante 1 h Se interrumpe la reacción cuidadosamente con una pequeña cantidad de agua, se filtra a través de un lecho de CELITE y se lavan los sólidos a fondo con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se evapora el disolvente, obteniéndose 0,240 g (85%) de 3-metoxi-4-metilfenilacetato de etilo (4c)

Etapa 3 - A una solución de 4c (2,2 g, 8,0 mmoles) y 250 ml de CH_2Cl_2, enfriada a -78 °C, se le añade por goteo mediante una jeringuilla el BBr_3 (9,8 ml, 0,104 moles) Después de 1 h a -78 °C se agita la mezcla reaccionante durante 4 h en un baño de agua-hielo Se vuelve a enfriar la mezcla reaccionante a -78 °C y se interrumpe la reacción con $NaHCO_3$ acuoso, después se calienta a T A y se lava la fase orgánica con agua, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,4 g de 3-hidroxi-4-metilfenilacetato de etilo (6)

Etapa 4 - Se agita una solución de 3-cloro-5-fluorbenzonitrilo (59a, 9,2 g, 59,14 mmoles), el compuesto 6 (10,44 g, 53,76 mmoles), K_2CO_3 (22,29 g, 161,3 mmoles) en NMP (100 ml) y se calienta a 120° C durante 6 h Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se diluye con una solución saturada de $NaHSO_3$ (100 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a traves de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 10% de EtOAc), obteniéndose 9,28 g (48% del rendimiento teórico) de 112a

Las etapas 5-7 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto en la etapa 7, en la que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo, de este modo se obtiene el compuesto 114

Etapa 8 - Se calienta a 120°C una mezcla de 114 (0,150 g, 0,317 mmoles) y N-metil-piperazina (0,176 µl, 0,159 g, 1,59 mmoles) sin disolvente alguno Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se reparte entre EtOAc (25 ml) y HCl del 10% (ml) Se extrae la fase acuosa con EtOAc (25 ml) Se basifica la fase acuosa con NaOH del 10% y se extrae dos veces con EtOAc y se reunen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con DCM MeOH (95 5), de este modo se obtiene el I-116

El compuesto I-115 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por la morfolina

El compuesto I-117 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por la tiomorfolina.

El compuesto I-118 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por la 2-morfolin-4-il-etilamina

El compuesto I-119 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por el 3-amino-propan-1-ol

El compuesto I-121 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por el trans-4-amino-ciclohexanol

El compuesto I-122 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo se sustituye por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida y se omite la etapa 8

El compuesto I-123 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo fluoruro se sustituye por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida y se omite la etapa 8

El compuesto I-128 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por la tetrahidro-piran-4-ilamina

El compuesto I-129 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por el 1-amino-propan-2-ol

El compuesto I-130 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por la 2-metilsulfanil-etilamina

El compuesto I-131 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 8, en la que la N-metil-piperazina se sustituye por la 3-metilsulfanil-propilamina

El compuesto I-224 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo se sustituye por la 3-amino-4-metil-piridina y se omite la etapa 8

El compuesto I-225 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo se sustituye por la 2-amino-3-metil-piridina y se omite la etapa 8

El compuesto I-226 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo se sustituye por la 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamina y se omite la etapa 8

El compuesto I-227 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo se sustituye por la 2-metil-2H-pirazol-3-ilamina y se omite la etapa 8

El compuesto I-228 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que el fluoruro de 4-

amino-3-metil-bencenosulfonilo se sustituye por la N-(5-amino-4-metil-piridin-2-il)-acetamida y se omite la etapa 8

El compuesto I-229 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que se sustituye el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo por la 3-amino-6-metoxi-2-metil-piridina y se omite la etapa 8

El compuesto I-230 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que se sustituye el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo por la 2-metil-5-metilsulfanil-2H-[1,2,4]triazol-3-ilamina y se omite la etapa 8

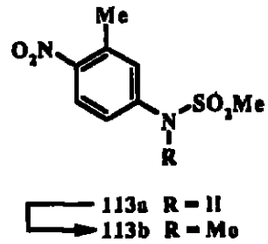
El compuesto I-235 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que se sustituye el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo por el (4-amino-3-metil-fenil)-acetato de metilo y se omite la etapa 8

El compuesto I-236 se obtiene por hidrólisis básica del I-235 con LiOH en EtOH/H_2O

El compuesto I-237 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 7, en la que se sustituye el fluoruro de 4-amino-3-metil-bencenosulfonilo por la N-(4-amino-3-metil-fenil)-metanosulfonamida y se omite la etapa 8 Se obtiene la N-(4-amino-3-metil-fenil)-metanosulfonamida por mesilación de la 3-metil-4-nitro-fenilamina y posterior hidrogenación catalítica del grupo nitro

El compuesto I-238 se obtiene del modo descrito para el I-237, excepto que se N-metila la N-(3-metil-4-nitro-fenil)-metanosulfonamida (113a) para obtener la N-metil-N-(3-metil-

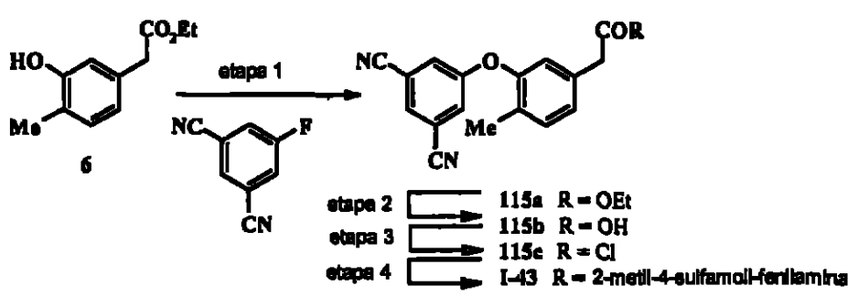
4-nitro-fenil)-metanosulfonamida (113b) antes de la reducción y acilación



Se añade el NaH (0,057 g de una dispersion al 60% en aceite mineral, 1,1 equiv) a una solucion de 113a (0,30 g, 1,3 mmoles) en DMF (6 ml) enfriada a 0° C Se agita la solución durante 10 min y se añade por goteo el yodometano (0,12 ml, 1,5 equiv) Se agita la solución durante 16 h y se vierte sobre una solución saturada de NH_4Cl Se extrae la solución con EtOAc, se reunen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera y se secan ($MgSO_4$) Por evaporación de los materiales volátiles se obtiene el compuesto 113b en forma de aceite amarillo (0,30 g, 94%)

Ejemplo 7

2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-43)



Se obtiene el 5-fluor-isoftalonitrilo a partir del 3,5-dibromo-fluor-benceno (59b) por una adición mediada con Zn(CN)2/Pd[P(Ph)3]4

Etapa 1 - Se agita y se calienta a 120° C durante 6 h una solución de 5-fluor-isoftalonitrilo (0,3742 g), el compuesto 6 (0,450 g, 2,55 mmoles) y K_2CO_3 (0,962 g, 6,96 mmoles) en NMP (5 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se diluye con H_2O (25 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacio Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 100% al 75% de hexano), obteniéndose el 115a

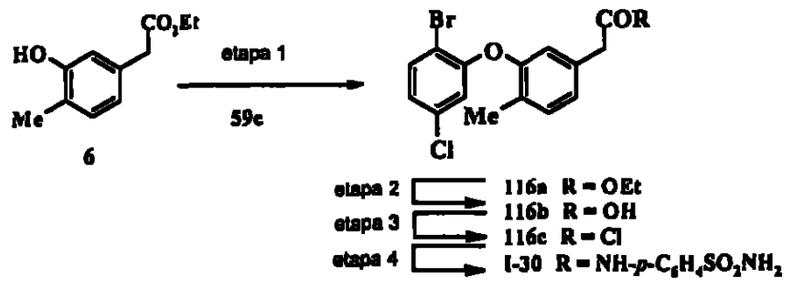
Las etapas 2-4 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto en la etapa 4 en la que se sustituye la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-bencenosulfonamida, de este modo se obtiene el I-43

El compuesto I-34 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 2-cloro-fenilamina por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-44 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

Ejemplo 8

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-30)



Etapa 1 - Se agita y se calienta a 120° C durante 6 h una solución de 1-bromo-4-cloro-2-fluor-benceno (59c, 0,415 g, 1,98 mmoles), el compuesto 6 (0,350 g, 1,8 mmoles) y K_2CO_3 (0,746 g, 5,4 mmoles) en NMP (4 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se diluye con H_2O (25 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a traves de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 100% al 75% de hexano), de este modo se obtiene el 116a

Las etapas 2-4 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, de este modo se obtiene el I-30

El compuesto I-31 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-sulfonamida por la 4-amino-3-metil-sulfonamida

El compuesto I-33 se obtiene por un procedimiento similar, excepto en la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-sulfonamida por la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 9

ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-bencenosulfonil)-acético (I-152)

Las reacciones se representan en el esquema 13

Etapa 1 - A una solución de 98a (7,76 g, 50 mmoles) y EtOH (15 ml) se le añade en porciones una solución caliente de $Na_2S \cdot 9H_2O$ (9,6 g, 40 mmoles), azufre en polvo (1,28 g, 40 mmoles) y EtOH (50 ml) Se calienta la solución a reflujo durante 10 min, después de haber finalizado la adición A esta solución se le añade el NaOH (2 g, 50 mmoles) en porciones durante 5 min y se agita la solución durante 10 min más Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se vierte sobre agua-hielo (200 ml), se agita, se filtra y se lava el sólido con agua Se acidifica el líquido filtrado con HCl acuoso hasta pH 2 y se lava el precipitado anaranjado resultante con agua y se seca con aire Se cromatografía el producto en bruto a través de SiO_2 y se eluye con EtOAc al 20% en hexano, obteniéndose 3 g del 98b en forma de polvo anaranjado

Etapa 2 - A una solución del 98b (0,508 g, 3 mmoles) y MeCN (10 ml) se le añade la TEA (0,83 ml, 6 mmoles) A la solución de color rojo oscuro se le añade el bromoacetato de metilo (0,31 ml, 3,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T A Se diluye la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH4Cl y se extrae dos

veces con EtOAc, se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (del 20% al 30%), de este modo se obtienen 0,5 g del compuesto 98c en forma de aceite amarillo

Etapa 3 - A una solución de 98c (0,484 g, 2 mmoles) en DCM (20 ml) se le añade el MCPBA (1,44 g, 5 mmoles, solución al 60%) y se agita la mezcla reaccionante a T A Se prosigue la agitación hasta que finalice la reacción Se precipita el ácido m-clorobenzoico de la mezcla reaccionante Se disuelve el sólido precipitado por adición de DCM hasta que dicho precipitado se haya disuelto y entonces se lava la solución de DCM sucesivamente con una solución saturada de bisulfito sódico y $NaHCO_3$ del 5 %, se seca ($MgSO_4$) y se concentra, obteniéndose 0,538 g del compuesto 98d en forma de aceite, que solidifica en reposo

Etapa 4 - Se agita a 85°C durante 2 h una mezcla de 98d (0,537 g, 1,96 mmoles), hierro en polvo (0,55 g, 9,8 mmoles, hierro en polvo electrolítico de Fischer), NH_4Cl (0,53 g, 9,8 mmoles) y EtOH/agua (1 1, 40 ml) Se enfría la solución de color rojo a T A , se filtra a traves de un lecho de CELITE® y se lava el lecho con EtOAc Se eliminan los disolventes orgánicos con vacío, se suspende el residuo en agua y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran, obteniéndose 0,449 g del compuesto 100 en forma de aceite marrón que solidifica en reposo

Etapa 5 - A una solución de 94b (0,140 g) en DCM (10 ml) y 1 gota de DMF se le añade el cloruro de oxalilo (1 ml) Se agita la mezcla reaccionante a T A durante 1 h y se eliminan los disolventes volátiles con vacío, obteniéndose el cloruro de [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilo A una solución de 100 (0,113 g, 0,465 mmoles) y TEA (0,13 ml, 0,93 mmoles) en EtOAc (6 ml) se le añade por goteo una solución del cloruro de ácido y EtOAc (4 ml) durante un periodo de 2 h Se agita la mezcla reaccionante a T A durante 2 h Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se extrae dos veces con EtOAc, se reunen los extractos, se lavan sucesivamente con HCl diluido, con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtra y se concentra con vacío Se disuelve de nuevo el producto en bruto en un volumen mínimo de EtOAc caliente y se añade hexano hasta que se forma una turbidez ligera Se filtra el polvo blanco que precipita y se lava con EtOAc al 20% en hexano, obteniéndose 0,161 g del compuesto 122

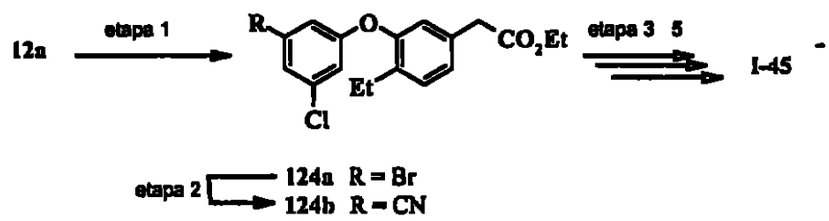
Etapa 6 - A una solución del compuesto 122 (0,161 g, 0,036 mmoles), THF (12 ml) y agua (6 ml) se le añade LiOH H_2O (0,0384 g, 0,916 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a T A durante 2 h Se concentra la mezcla reaccionante por evaporación, se le añade HCl 1 N y se extrae la mezcla resultante dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con una mezcla de

MeOH/DCM/HOAc (5 94,5 0,5), de este modo se obtienen 0,255 g del compuesto I-152 en forma de espuma blanca

Se obtienen los compuestos I-137, I-154 y I-157 por un método similar, excepto en la etapa 3, en la que el bromoacetato de metilo se sustituye por bromoacetonitrilo, (2-bromo-etil)-carbamato de tert-butilo y 3-bromopropano, respectivamente Después de la condensación del [2-(4-amino-3-metil-bencenosulfonil)-etil]-carbamato de tert-butilo con el 112c, se elimina el grupo Boc por tratamiento con TFA/DCM

Ejemplo 10

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-45)



Se obtiene el (4-etil-3-hidroxi-fenil)-acetato de etilo (12a) del modo representado en el esquema 1 Como alternativa, el 12a puede obtenerse por los procedimientos de las etapas 1-3 del ejemplo 6, excepto que en la etapa 2 se utiliza el dietilcinc en lugar del dimetilcinc

A una solución agitada de 3-metoxifenilacetato de etilo (16,0 g, 82,38 mmoles) en CH_2Cl_2 (200 ml) se le añade por goteo a T A el AcCl (9,88 ml, 138,9 mmoles) y después el cloruro estánnico (16,9 ml, 169 mmoles, solución 1,0 M en CH_2Cl_2) Se agita la mezcla reaccionante a T A durante 6 h y se vierte sobre una mezcla de agua-hielo Se extrae la fase

acuosa con CH_2Cl_2 y se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente con vacío Se purifica el producto 8 en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con una mezcla de CH_2Cl_2 EtOAc (20 1), obteniéndose 13,96 g (69,5%) de un sólido blanco

A una solución del 8 (19g, 80,42 mmoles) y 200 ml de TFA enfriada a 0°C se le añade un exceso de Et_3SiH y se deja calentar la mezcla reaccionante a T A durante 3 h Se elimina el TFA en exceso con vacío y se reparte el residuo entre agua y CH_2Cl_2 Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con una mezcla de CH_2Cl_2 hexano (3 1), obteniéndose 3,0 g (16%) del compuesto 10

Se enfría a -78°C una solución de 4-etil-3-metoxifenil-acetato de etilo (10, 3,0 g, 13,50 mmoles) y CH_2Cl_2 (80 ml) y se le añade durante 30 min una solución de BBr_3 (5,10 ml, 53,94 mmoles, 1,0 M en CH_2Cl_2) Después de 1 h a -78 °C se deja calentar la mezcla reaccionante a T A y se agita durante 12 h Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo y se interrumpe la reaccion con 20 ml de agua Se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 EtOAc (4 1 v/v), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de CH_2Cl_2 en EtOAc (de 100 1 a 100 4), obteniéndose el compuesto 12a (2,0 g, 71%) EM = 209,2 $(M+H)^+$

Etapa 1 - A una solución de etilo 4-etil-3-hidroxifenilacetato de etilo (12a, 0,700 g, 3,36 mmoles) en NMP (8 ml)

se le añaden K_2CO_3 (1,393 g, 10,08 mmoles) y 1-bromo-3-cloro-5-fluorbenceno (59b, 0,774 g, 3,7 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF Después de 8 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10% Se extrae la mezcla con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de hexano en EtOAc (del 100 al 60% de hexano), obteniéndose el compuesto 124a

Etapa 2 - A una solución del 124a (0,300 g, 0,754 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade el $Zn(CN)_2$ (0,354 g, 3,017 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,131 g, 0,113 mmoles) Se inertiza la solución con N_2 y se calienta a 85° C durante una noche Se añaden H_2O y EtOAc y se agita la mezcla durante 30 min Se filtra la suspensión, se reunen los líquidos filtrados y se extraen con EtOAc Se lava la fase orgánica con H_2O y salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra Se cromatografía el producto en bruto a través de gel de sílice y se eluye con un gradiente de hexano en EtOAc (del 100 al 70% de hexano), obteniéndose el compuesto 124b

Etapa 3 - En un matraz de fondo redondo, seco, inertizado con nitrógeno, se carga el compuesto 124b (0,380 g, 1,1 mmoles) y THF (15 ml) y se agita en una corriente de nitrógeno Se añade al reactor el LiOH (0,079 g, 3,32 mmoles) y después agua desionizada (4 ml) Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante una hora más en atmósfera de nitrógeno Se enfría la mezcla homogénea a 0° C y se inte-

rrumpe la reacción con HCl al 10% en agua Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min más Se extrae la mezcla en bruto con DCM y se lava con agua y salmuera Se secan las fases orgánicas (Na_2SO_4) y se filtran Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite en bruto que se utiliza sin ninguna purificación más

Etapa 4 - En un matraz de fondo redondo se carga el ácido carboxílico de la etapa 3 (1,1 mmoles) y DCM (5 ml) y se agita la solución en atmósfera de nitrógeno a T A A la solución se le añade por goteo el $SOCl_2$ (0,192 ml, 2,2 mmoles) y después una sola gota de DMF Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h a T A Se eliminan con vacío el exceso de disolvente y el cloruro de oxalilo, obteniéndose el cloruro de acido en forma de aceite amarillo en bruto, que se utiliza sin ninguna purificación más

Etapa 5 - Se disuelve el cloruro de ácido (0,15 mmoles) de la etapa anterior en acetona (1 ml) y se inertiza con nitrógeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,025 g, 0,3 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,026 g, 0,15 mmoles) y agua (2 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el compuesto I-45

De igual manera se obtiene el compuesto I-46, excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-47 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

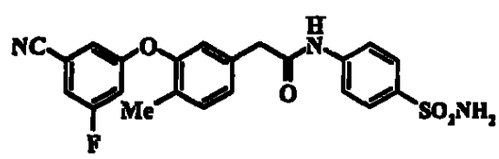
El compuesto I-207 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la fenilamina

El compuesto I-48 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 4-amino-3,N-dimetil-bencenosulfonamida

El compuesto I-73 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 11

2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-11)

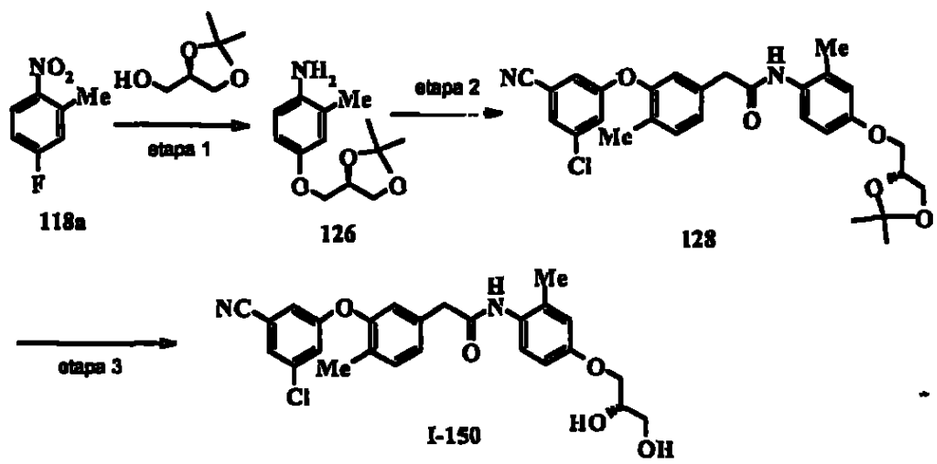


Se obtiene el compuesto I-11 por condensación del 6b con el 1,3-dibromo-5-fluorbenceno del modo descrito en la etapa 1 del ejemplo 10, de este modo se obtiene el [3-(3-bromo-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetato de etilo Por desplazamiento del bromuro con $Zn(CN)_2$ del modo descrito en la etapa 2 del ejemplo 10 se obtiene el [3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetato de etilo que se convierte en el compuesto I-11 del modo descrito en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1

El compuesto I-12 se obtiene de la misma manera, excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 12

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-acetamida (I-150)



Etapa 1 - A 0°C y en atmósfera de N_2 se añade el (R)-dioxolano (1,04g, 7,86 mmoles) a una suspensión de NaH (0,35 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 1,1 equiv) en DMF (30 ml) Se agita la solución durante 10 min y se añade por goteo el 118a (0,96 ml, 1 equiv) Se agita la solución roja resultante durante una noche, se vierte sobre una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con una solución 1 1 de EtOAc/hexano Se lava la solución orgánica con agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$) Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (de 5 95 a 25 75), de este modo se obtienen 1,10 g (52%) del compuesto nitro Se disuelve el aceite en EtOH (40 ml) y se añade Pd al

10% sobre C (0,09 g) Se agita la solución con una presión de 40 psi de hidrógeno durante 3 h, se filtra y se concentra, obteniéndose 0,95 g (97%) del compuesto 126

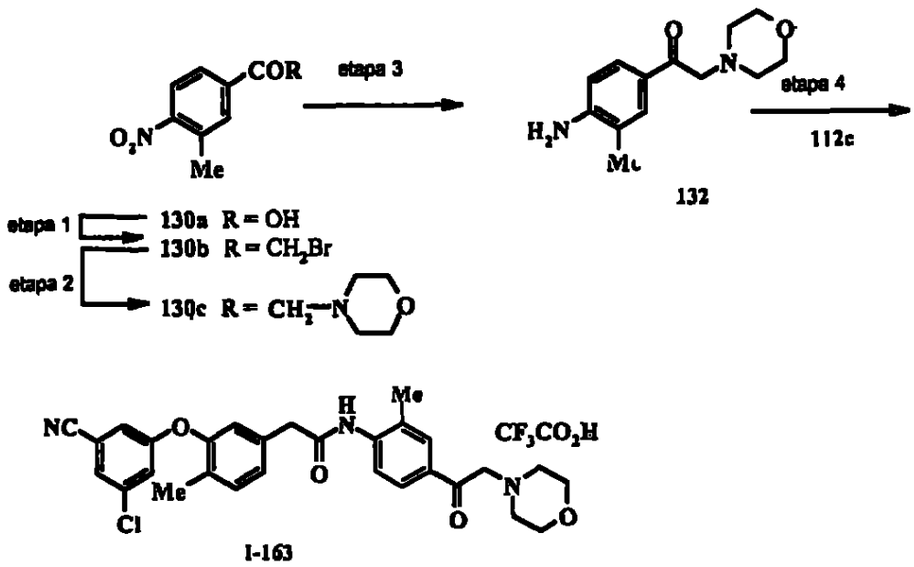
Etapa 2 - La condensación de 94c y 126 se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 9 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto 128

Etapa 3 - Se disuelve la amida 128 (0,23 g, 0,44 mmoles) en una mezcla de HCl 2M (2 ml) y dioxano (2 ml) Se agita la solución a T A durante 3 h Se añade DCM, se secan los extractos orgánicos ($MgSO_4$) y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (del 0% al 5% de MeOH), de este modo se obtienen 0,12 g (55%) del compuesto I-150

El compuesto I-151 se obtiene del modo descrito anteriormente, excepto que en la etapa 1 se utiliza el acetónido del 1,2,4-butanotriol

Ejemplo 13

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-acetil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido trifluoracético (I-163)



Etapa 1 - Se añade cloruro de tionilo (7,55 g, 1,1 equiv) a una suspensión del 130a (10,45 g, 57,7 mmoles) en tolueno anhidro (50 ml) en atmósfera de N_2 Se añade DMF (0,44 ml, 0,1 equiv) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo La solución se vuelve homogénea y se mantiene calentando durante 4 h, se enfría a T A y se agita durante 2 d Se eliminan los materiales volatiles Se añade benceno seco (40 ml) y se eliminan de nuevo los materiales volátiles Se repite esta operación dos veces más La RMN del aceite resultante (C_6D_6) indica la formación del cloruro de ácido Se divide el aceite resultante (11,3 g) en 3 porciones para convertirlo en la □-bromocetona A una solución del cloruro de ácido en Et_2O seco (60 ml) que se había enfriado a -78° C se le añade rápidamente un exceso de una solución recién preparada de diazometano en éter Se calienta la solución a 0° C y se observa un desprendimiento de burbujas Se hace el seguimiento de la reacción por CCF y después de 20 min a 0° C

se añade una solución de HBr al 48% (25 ml) Se forma un precipitado y se diluye la mezcla reaccionante con otros 100 ml de éter Se reúnen las tres soluciones reaccionantes, se separa la fase acuosa y se extrae con éter Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con agua, $NaHCO_3$ y salmuera y se secan ($MgSO_4$) Se elimina el disolvente y se cristaliza el material en EtOAc/hexanos, obteniéndose el compuesto 130b La RMN del sólido resultante indica una proporción 8 1 entre el producto bromometilo y la impureza clorometilo y se utiliza en las reacciones siguientes

Etapa 2 - Se añade por goteo la morfolina (1,35 ml, 5 equiv) a una solución enfriada a 0°C del 130b (0,80 g, 3,1 mmoles) en THF seco (10 ml) en atmósfera de N_2 Se calienta la solución a 10° C Después de 30 min se añade la solución por goteo sobre una mezcla de EtOAc y una solución saturada de $NaHCO_3$ Se extrae la mezcla con EtOAc, se eliminan los materiales volátiles y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 25% al 75% de EtOAc), obteniéndose 0,51 gramos (62%) del compuesto 130c

Etapa 3 - Se disuelve el compuesto nitro 130c (0,50 g, 1,9 mmoles) en EtOH (10 ml) y se le añade el PtO_2 (21 mg, 0,05 equiv) Se desgasifica la solución y se coloca en una atmósfera de H_2 (presión de balón) Después de 1 h precipita un sólido gris Se agita la solución durante 2 h, se filtra y se lava el precipitado con EtOAc y MeCN Se elimina el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía a través de

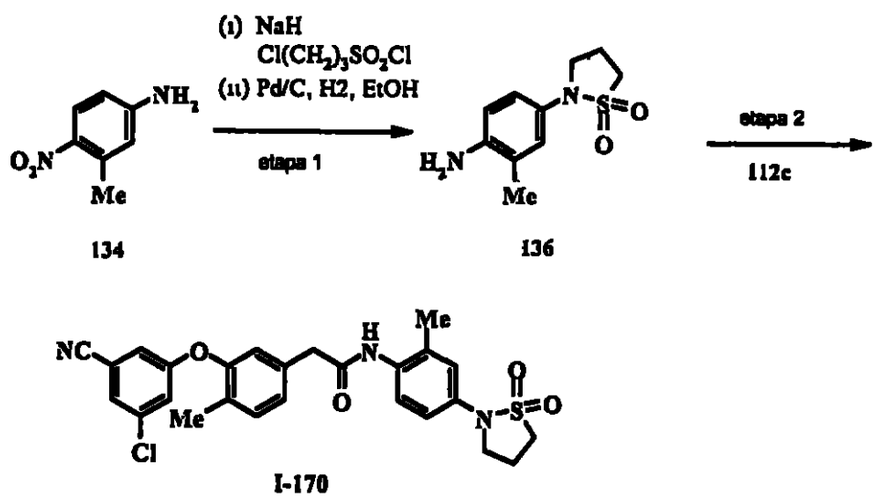
SiO_2 eluyendo con un gradiente de MeOH en DCM (del 2% al 5% de MeOH), obteniéndose 0,21 g (47%) del compuesto 132

Etapa 4 - La condensación de 94c y 132 se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 9 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-163

El compuesto I-159 se obtiene de una manera similar, excepto que se emplea la N-metil-piperazina en lugar de la de morfolina Los compuestos I-161 y I-163 se obtienen de una manera similar, excepto que se emplea tiomorfolina en lugar de la morfolina Se oxida el átomo de azufre a los correspondientes sulfóxido y sulfona con HIO_4 y MCPBA

Ejemplo 14

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida (I-170)



Etapa 1 - Se añade NaH (0,40 g de una dispersión al 60%, 3 equiv) a una solución del 134 (0,50 g, 3,29 mmoles) en DMF (18 ml) a 0° C Se calienta la solución a T A Después

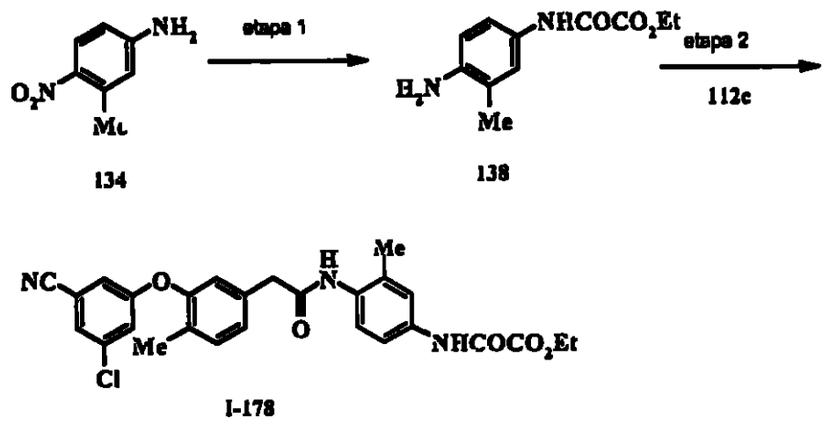
de 30 min se añade una solución del cloruro de 3-cloro-propano-1-sulfonilo (0,81 g, 1,4 equiv) en DMF (4 ml) Se agita la solución a T A durante 45 min y después se calienta a reflujo durante 4 h Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se interrumpe la reacción con agua-hielo Se extrae la fase acuosa con EtOAc y se secan las fases orgánicas (MgSO$_4$) Por filtración y evaporación de los materiales volátiles se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía a través de SiO$_2$ eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 50% al 70% de EtOAc), de este modo se obtiene la sulfonamida en forma de sólido amarillo (0,49 g, 59%) Se disuelve esta sulfonamida en EtOH (20 ml) Se añade Pd al 10% sobre C (0,05 g), se somete la solución a una presión de H$_2$ (50 psi) y se agita la solución durante 3 h Por filtración de la mezcla reaccionante y evaporación de los materiales volátiles se obtienen 0,44g del compuesto 136

Etapa 2 - La condensación de 94c y 136 se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 9 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-170

El compuesto I-158 se obtiene por un procedimiento similar, excepto que se sustituye el cloruro de 3-cloro-propano-1-sulfonilo por el cloruro de 3-cloro-butano-1-sulfonilo

Ejemplo 15

N-(4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-fenil)-oxalamato de etilo (I-178)



Etapa 1 - Se añaden sucesivamente la TEA (1 ml, 1,1 equiv) y el cloro-oxo-acetato de etilo (0,9 ml, 1,2 equiv) a una solución a 0° C del compuesto 134 (1,0 g, 6,57 mmoles) en THF (60 ml) Se agita la mezcla reaccionante durante una noche a T A , se concentra a sequedad y se disuelve en DCM Se lava la fase orgánica con agua, se seca ($MgSO_4$) y se concentra, obteniéndose un sólido amarillo Se purifica el sólido por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0% al 30% de EtOAc), obteniéndose 0,847 g (51 %) de la amida en forma de sólido amarillo Se disuelve la amida (500 mg) en EtOH (20 ml), se le añade Pd al 10% sobre C (50 mg), se somete la mezcla reaccionante a presión de H_2 (50 psi) y se agita durante 2 h Por filtración del catalizador y concentración del líquido filtrado se obtienen 0,320 g (73%) del compuesto 138a en forma de aceite ligeramente amarillo (0,320g, 73 %)

Etapa 2 - La condensación de 94c y 138 se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 9 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-178

Ejemplo 16

2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-15)

Etapa 1 - En un matraz de fondo redondo, seco, inertizado con nitrógeno, se carga el [3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetato de etilo (124a, ejemplo 10, 0,200 g, 0,5 mmoles) y el THF (6 ml) y se mantiene en una corriente de nitrógeno Se añade al reactor el LiOH (0,036 g, 1,5 mmoles) y agua desionizada (2 ml) Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación durante 1 h en atmósfera de N_2 Se enfría la mezcla homogenea a 0° C y se añade HCl al 10% en agua Se agita la mezcla reaccionante durante 15 min más Se extrae la mezcla en bruto con DCM y se lava con agua y salmuera Se secan las fases orgánicas (Na_2SO_4), se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el acido [3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acético en forma de aceite en bruto que se utiliza sin ninguna purificación más

Etapa 2 - Se obtiene el cloruro de ácido a partir del ácido en la etapa 1 del modo descrito en la etapa 8 del ejemplo 1

Etapa 3 - Se disuelve el cloruro de ácido (0,25 mmoles) de la etapa 2 en acetona (3 ml) y se inertiza con nitrógeno Se añade $NaHCO_3$ (0,042g, 0,5 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,043 g, 0,25 mmoles) y agua (6 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el compuesto I-22

El compuesto I-16 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 17

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-15)

Etapa 1 - A una solución de 4-etil-3-hidroxifenil-acetato de etilo (12a, 1,000 g, 4,8 mmoles) en NMP (10 ml) se le añade K_2CO_3 (1,99 g, 14,4 mmoles) y 1-bromo-4-cloro-2-fluorbenceno (1,106 g, 5,28 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF Después de 8 h se enfria la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10% Se extrae la mezcla con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se cromatografía el producto en bruto a traves de SiO_2 y se eluye con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), obteniéndose el [3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetato de etilo

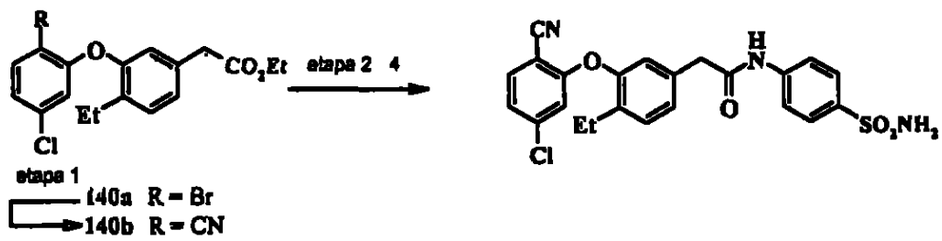
Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se lleva a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 4 - Se disuelve el [3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetato de etilo (0,5 mmoles) en acetona (2 ml) y se inertiza el matraz con N_2 Se añade $NaHCO_3$ (0,084 g, 1,0 mmoles) y después 4-amino-bencenosulfonamida (0,086 g, 0,5 mmoles) y agua (6 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h

Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y eter de dietilo, obteniéndose el compuesto I-15

Ejemplo 18

2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-17)



Etapa 1 - A una solución de 140b (etapa 1 del ejemplo 17, 0,629 g, 1,58 mmoles) en DMF (14 ml) se le añade el $Zn(CN)_2$ (0,929 g, 7,9 mmoles) y el $Pd(PPh_3)_4$ (0,366 g, 0,32 mmoles) Se inertiza la solución con N_2 y se calienta a 85° C durante una noche Se reparte la mezcla reaccionante entre H_2O y EtOAc y se agita la mezcla durante 30 min Se filtra la suspensión, se reunen los liquidos filtrados y se extraen con EtOAc Se lavan los extractos orgánicos con H_2O y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 y se eluye con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 70 30), obteniéndose el compuesto 140b

Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

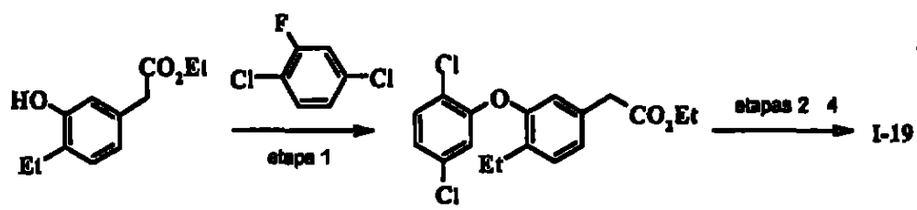
Etapa 4 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 3 (0,29 mmoles) en acetona (1 ml) y se inertiza con nitrógeno

Se añade el $NaHCO_3$ (0,049 g, 0,58 mmoles) y despues la 4-amino-bencenosulfonamida (0,050 g, 0,29 mmoles) y agua (2 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el I-17

El compuesto I-18 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 19

2-[3-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-19)



12a 142

Etapa 1 - A una solución del 12a (0,200 g, 0,960 mmoles) en NMP (4 ml) se le añade el K_2CO_3 (0,398 g, 2,88 mmoles) y el 1,4-dicloro-2-fluor-benceno (0,124 ml, 1,056 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF Después de 8 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10% Se extrae la mezcla con EtOAc y se reúnen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente

de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), obteniéndose el compuesto 142

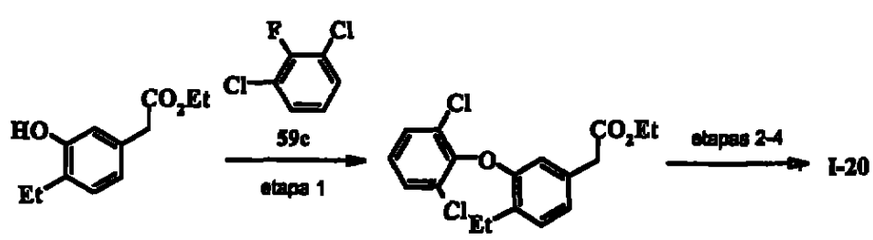
Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 4 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 3 (0,415 mmoles) en acetona (2 ml) y se inertiza el matraz con nitrogeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,070 g, 0,83 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,072 g, 0,415 mmoles) y agua (4 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose I-19

El compuesto I-21 se obtiene de la misma manera, excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 20

2-[3-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-20)



12a 144

Etapa 1 - A una solucion del 12a (0,200 g, 0,960 mmoles) en NMP (4 ml) se le añade el K_2CO_3 (0,398 g, 2,88 mmoles) y el 1,3-dicloro-2-fluor-benceno (0,174 g, 1,056

mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF Después de 8 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10 % Se extrae la mezcla con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a traves de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), así se obtiene el 144

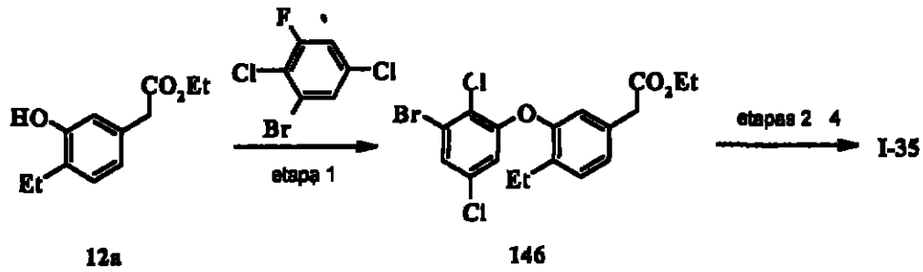
Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 4 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 3 (0,14 mmoles) en acetona (2 ml) y se inertiza el matraz con nitrógeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,024 g, 0,28 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,024 g, 0,14 mmoles) y agua (4 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el compuesto I-20

El compuesto I-23 se obtiene de la misma manera, excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 21

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-35)



Etapa 1 - A una solución del 12a (0,450 g, 2,160 mmoles) en NMP (5 ml) se le añade el K_2CO_3 (0,896 g, 6,48 mmoles) y el 1-bromo-2,5-dicloro-3-fluor-benceno (0,580 g, 2,38 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se hace el seguimiento de la reaccion por CCF Después de 8 h se enfria la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10 % Se extrae la mezcla con EtOAc y se reúnen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), obteniéndose el compuesto 146

Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

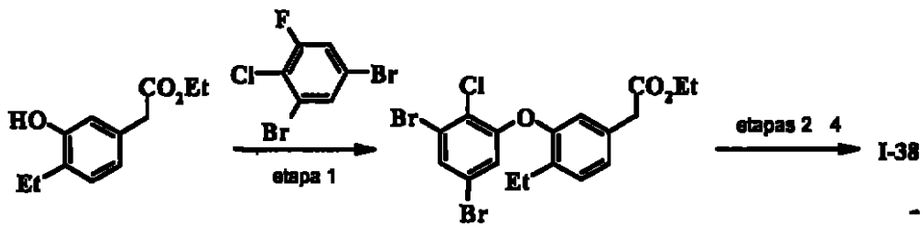
Etapa 4 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 3 (0,112 mmoles) en acetona (1 ml) y se inertiza el matraz con nitrógeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,019 g, 0,224 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,019 g, 0,112 mmoles) y agua (2 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el I-35

El compuesto I-36 se obtiene de la misma manera, excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 4-amino-3-metil-bencenósulfonamida

El compuesto I-37 se obtiene de la misma manera, excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 22

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-dibromo-2-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida (I-38)



12a 148

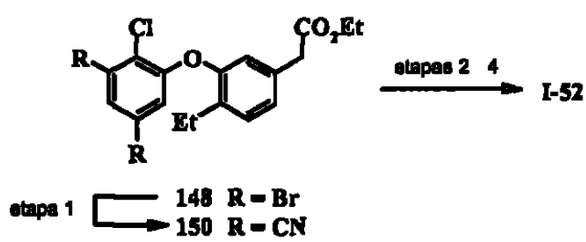
Etapa 1 - A una solución del 12a (0,500 g, 2,4 mmoles) en NMP (5 ml) se le añade el K_2CO_3 (0,995 g, 7,2 mmoles) y el 2-cloro-1,5-dibromo-3-fluor-benceno (0,762 g, 2,64 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF Después de 8 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10 % Se extrae la mezcla con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), así se obtiene el 148

Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 4 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 3 (0,155 mmoles) en acetona (1 ml) y se inertiza con nitrógeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,026 g, 0,31 mmoles) y después la (0,027 g, 0,155 mmoles) y agua (2 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el compuesto I-38

Ejemplo 23

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-52)



Etapa 1 - A una solución del ester 148 (0,660 g, 1,43 mmoles) en THF (7 ml) se le añade el $Zn(CN)_2$ (0,673 g, 5,73 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,248 g, 0,215 mmoles) Se inertiza la solución con N_2 y se calienta a 85° C durante una noche Se reparte la mezcla reaccionante entre H_2O y EtOAc y se agita la mezcla durante 30 min Se filtra la suspensión, se reunen los líquidos filtrados y se extraen con EtOAc Se lavan los extractos orgánicos con H_2O y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran Se purifica el producto en bruto por

cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 70 30), así se obtiene el 150

Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de acido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 4 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 3 (0,12 mmoles) en acetona (1 ml) y se inertiza el matraz con nitrógeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,020 g, 0,24 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,021 g, 0,12 mmoles) y agua (2 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el I-52

El compuesto I-53 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 4 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

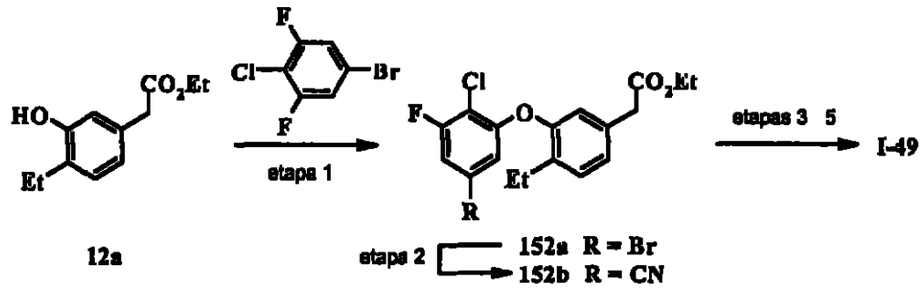
El compuesto I-54 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 4 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

El compuesto I-60 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 4 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-clorofenilamina

El compuesto I-208 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 4 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la fenilamina

Ejemplo 24

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-49)



Etapa 1 - A una solución del 12a (0,400 g, 1,920 mmoles) en NMP (5 ml) se le añade el K_2CO_3 (0,796 g, 5,76) y el 5-bromo-2-cloro-1,3-difluor-benceno (0,481 g, 2,11 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante á 120° C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF Después de 8 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10 % Se extrae la mezcla con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), obteniéndose 152a

Etapa 2 - A una solución del 152a (0,420 g, 1,01 mmoles) en DMF (5 ml) se le añade el $Zn(CN)_2$ (0,475 g, 4,04 mmoles) y el $Pd(PPh_3)_4$ (0,175 g, 0,152 mmoles) Se inertiza la solución con N_2 y se calienta a 85°C durante una noche Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se reparte entre H_2O y EtOAc y se agita la mezcla durante 30 min Se filtra la suspensión, se reúnen los líquidos filtrados y se extraen con EtOAc Se lavan los extractos orgánicos con H_2O y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un

gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 70 30), de este modo se obtiene el compuesto 152b

Etapas 3 y 4 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 5 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 4 (0,1 mmoles) en acetona (1 ml) y se inertiza el matraz con nitrógeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,017 g, 0,2 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,017 g, 0,1 mmoles) y agua (2 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el I-49

El compuesto I-50 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-59 se obtiene de la misma manera excepto que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-clorofenilamina

Ejemplo 25

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-39)

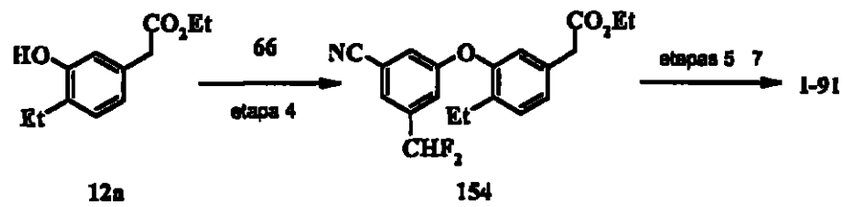
Se obtiene el compuesto I-39 del modo descrito en el ejemplo anterior, excepto que se omite el desplazamiento del bromuro de arilo por el cianuro (etapa 2)

El compuesto I-40 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-41 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que la 4-amino-bencenosulfonamida se sustituye por la 2-clorofenilamina

Ejemplo 26

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-91, ver esquema 8)



Etapa 1 - A una solución del 64a (25,39 g, 0,1 moles) en Et_2O anhidro (125 ml), enfriada a -78° C y mantenida en atmósfera de Ar, se le añade por goteo durante 30 min el n-BuLi (40 ml, 0,1 moles, 2,5M en hexano) Se agita la solución amarilla a -78° C durante 10 min A la mezcla reaccionante se le añade por goteo DMF seca (8,52 ml, 2,2 mmoles) durante 5 min y se agita la mezcla reaccionante a -78° C durante 10 min antes de retirar el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a -30° C durante 30 min Se coloca el reactor en un baño de agua-hielo y se calienta a -10° C Se añade la mezcla lentamente sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl (400 ml), enfriada con hielo Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con Et_2O Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite que solidifica en reposo Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano

en EtOAc (de 97 3 a 95 5), de este modo se obtienen 15 g del 64b

Etapa 2 - En un frasco Nalgene de cuello estrecho y 1 l de capacidad, con tapón de tipo septo, se prepara una solución del 64b (32,4 g, 0,15 moles) en DCM (160 ml), enfriada a -10° C en un baño de hielo/MeOH/agua, en atmósfera de Ar y se le añade por goteo el DAST (35,85 ml, 0,27 moles) Se agita la mezcla reaccionante durante una noche Se añade por goteo la mezcla reaccionante durante un período de 30 min sobre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (400 ml), enfriada a 0° C Se añade más solución saturada de $NaHCO_3$ para mantener el pH de la reacción ligeramente básico Se separan las fases y se extrae la fase acuosa dos veces con Et_2O, se reúnen los extractos, se secan ($MgSO_4$) y se concentran a 30° C con el vacío disponible en laboratorio, obteniéndose 36 g de un aceite anaranjado que se purifica por destilación de bulbo sobre bulbo en un tubo de bolas a 100°C con el vacío disponible en laboratorio, obteniendose 30,65 g del compuesto 64c

Etapa 3 - Se calienta a 80° C en atmósfera de nitrógeno durante 5,5 h una solución del 64c (41,6 g, 0,182 moles), $Pd[P(Ph)_3]_4(0)$ (15 g, 13 mmoles) y cianuro de cinc (12,82 g, 0,109 moles) en DMF seca (400 ml) Se enfria la mezcla reaccionante a T A , se filtra el sólido amarillo y se añade el líquido filtrado sobre agua (500 ml) Se extrae el líquido filtrado tres veces con Et_2O, se reúnen los extractos, se lavan dos veces con agua, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran a 30° C El producto en bruto se purifica por

cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 95 5 a 90 10), de este modo se obtienen 26,3 g del compuesto 66 en forma de aceite incoloro que cristaliza parcialmente

Etapa 4 - A una solucion del 12a (0,400 g, 1,920 mmoles) en NMP (4 ml) se el añade el K_2CO_3 (0,796 g, 5,76 mmoles) y el 3-fluor-5-(difluormetil)-benzonitrilo (66, 0,362 g, 2,11 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se hace el seguimiento de la reacción por CCF Después de 8 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10 % Se extrae la mezcla con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), de este modo se obtiene el 154

Etapas 5 y 6 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

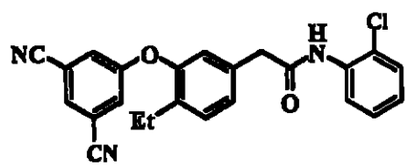
Etapa 7 - Se disuelve el cloruro de ácido de la etapa 6 (0,25 mmoles) en acetona (1 ml) y se inertiza con nitrógeno Se añade el $NaHCO_3$ (0,042 g, 0,5 mmoles) y después la 4-amino-bencenosulfonamida (0,043 g, 0,25 mmoles) y el agua (2 ml) Se somete la mezcla a ultrasonidos durante 5 min y se mantiene en agitación a T A durante 12 h Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el producto en bruto sucesivamente con agua y éter de dietilo, obteniéndose el I-91

El compuesto I-101 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 7, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-140 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 7, en la que se sustituye la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 27

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida (I-25)



Etapa 1 - La adición del 5-fluorisoftalonitrilo sobre el 12a se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 1 del ejemplo 7

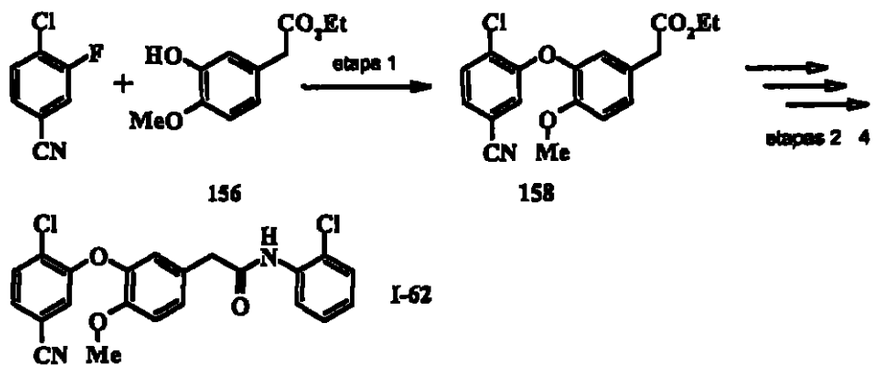
Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 4 - A una solución del cloruro de ácido de la etapa 3 (0,15 mmoles), TEA (22,7 µl, 0,225 mmoles) en DCM (4 ml), enfriada en baño de hielo y mantenida en atmósfera de nitrógeno se le añade por goteo una solución de 2-cloro-fenilamina (15 µl, 0,0182 g, 0,1425 mmoles) Se agita la mezcla a T A durante 12 h Se eliminan los disolventes con vacío y se reparte el residuo entre H_2O Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan sucesivamente con HCl 1 N, una solución saturada de $NaHCO_3$ y

salmuera Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4), se filtran y se eliminan los disolventes con vacío Se tritura el sólido con Et_2O y se filtra, obteniéndose el I-25

Ejemplo 28

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-62)



Etapa 1 - A una solución de 4-metoxi-3-hidroxifenil-acetato de etilo (156, 1,0 g, 4,46 mmoles) en NMP (10 ml) se el añade el K_2CO_3 (1,85 g, 13,38) y el 4-cloro-3-fluor-benceno-nonitrilo (0,763 g, 4,9 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C y se agita durante una noche Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añade HCl del 10 % Se extrae la mezcla con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con H_2O y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (de 100 0 a 60 40), así se obtiene el 158

Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

Etapa 4 - A una solución del cloruro de ácido de la etapa 3 (0,36 mmoles) y la TEA (75,2 µl, 0,0546 g, 0,54 mmoles) en DCM (3 ml), enfriada en un baño de hielo y mantenida en atmósfera de nitrógeno, se le añade por goteo la 2-cloro-fenilamina (36 µl, 0,0436 g, 0,342 mmoles) Se agita la mezcla a T A durante 12 h Se eliminan los disolventes con vacío y se reparte el residuo entre EtOAc y H_2O Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan sucesivamente con HCl 1 N, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4), se filtran y se eliminan los disolventes con vacío Se tritura el sólido con Et_2O y se filtra, obteniéndose el I-62

El compuesto I-65 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que la 2-cloro-fenilamina se sustituye por la 4-amino-bencenosulfonamida

El compuesto I-66 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que la 2-cloro-fenilamina se sustituye por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-67 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que la 2-cloro-fenilamina se sustituye por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 29

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-61)

El compuesto I-61 se obtiene por los procedimientos descritos en el ejemplo anterior excepto la etapa 1, en la que se sustituye el 4-cloro-3-fluor-bencenonitrilo por el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo

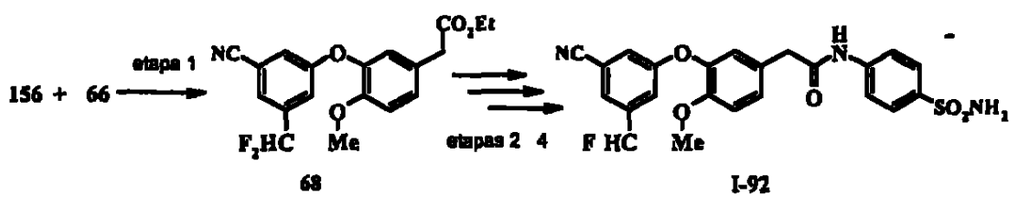
El compuesto I-57 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que se sustituye la 2-cloro-fenilamina por la 4-amino-bencenosulfonamida

El compuesto I-64 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que se sustituye la 2-cloro-fenilamina por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

El compuesto I-210 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 4, en la que se sustituye la 2-cloro-fenilamina por la fenilamina

Ejemplo 30

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-92)



Etapa 1 - La adición del 66 sobre el 156, obteniéndose el 68, se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 4 del ejemplo 26

Etapas 2 y 3 - La hidrólisis y formación del cloruro de ácido se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1 y se utiliza sin más purificación

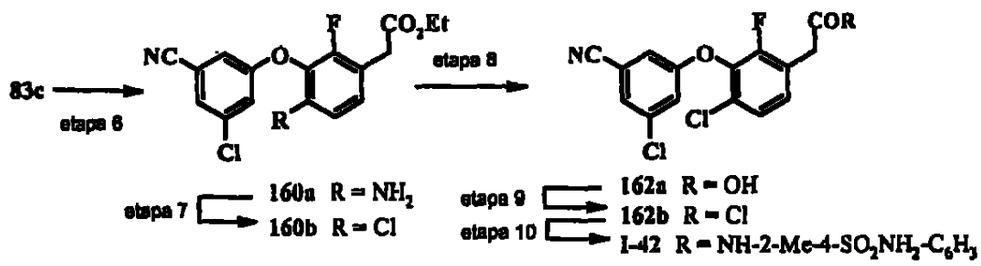
Etapa 4 - Se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 4 del ejemplo 26, obteniéndose el compuesto I-92

El compuesto I-93 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 7, en la que el 4-aminobencenosulfonato se sustituye por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-94 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 7, en la que el 4-aminobencenosulfonato se sustituye por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 31

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-42)



Etapa 1 - (Las etapas 1-5 se representan en el esquema 9) En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se carga en atmósfera de nitrógeno el 3,5-diclorobenzonitrilo (81a, 7,0 g, 40,69 mmoles) y la DMF anhidra (75 ml) A esta solución se le añade metóxido sódico (2,26 g, 44,76 mmoles) y se prosigue la agitación de la solución resultante a T A durante 24 h Una vez finalizada la reacción se añade por goteo al reactor el ácido clorhídrico al 10 % en agua Se extrae la mezcla en bruto con EtOAc y se lava sucesivamente con ácido acuoso, agua y salmuera Se secan los extractos de EtOAc (Na_2SO_4), se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un sólido en bruto que se recristaliza en hexano/acetona, obteniéndose 5,9 g (86%) de 81b

Etapa 2 - En un matraz de 250 ml se carga el compuesto 81b (7,0 g, 41,766 mmoles) y la 2,4,6-colidina (100 ml) Se calienta la mezcla a 170° C, se le añade LiI (16,76 g,

125,298 mmoles) y se mantiene el calentamiento de la mezcla reaccionante durante 4 h Una vez se ha consumido el 81b se enfría la mezcla reaccionante a T A y se interrumpe la reacción con HCl al 10% en agua Se extrae la mezcla resultante con EtOAc y se lava con agua y salmuera Se seca el extracto EtOAc con Na_2SO_4 y se filtra Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite amarillo que se purifica por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (10 90), de este modo se obtienen 6,0 g (94%) del 81c

Etapa 3 - En un matraz de 250 ml y fondo redondo se carga el compuesto 81c (6,0 g, 39,070 mmoles) y THF anhidro (100 ml) y se enfría la solución a 0° C A la solución enfriada se le añade el tert-butóxido sódico (46,89 g, 4,51 mmoles) y se agita la solución resultante durante 1 h Se añade por goteo el 2,3,4-trifluor-nitro-benceno (6,92 g, 39,070 mmoles) manteniendo la mezcla reaccionante a 0° C hasta que el fenol se haya consumido por completo Se interrumpe la reacción por adición de HCl al 10% en agua y se agita la mezcla resultante durante una hora más Se extrae la mezcla con EtOAc y se lava con agua y salmuera Se seca la fase EtOAc (Na_2SO_4) y se filtra Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite amarillo que se purifica por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (92 8), de este modo se obtienen 10 g (82%) del compuesto 83a

Etapa 4 - A una solución del malonato de tert-butil-etilo (10,31 g, 54,80 mmoles) y NMP anhidra (200 ml),

enfriada a 0° C y agitada en atmósfera de nitrógeno se le añade el NaH al 40% en aceite mineral (1,84 g, 76,70 mmoles) Se mantiene la mezcla en agitación a 0° C durante 1 h más Después se añade al reactor el éter de biarilo 83a (15,00 g, 49,80 mmoles) y se agita en atmósfera de nitrógeno a T A hasta que haya finalizado la reacción Se interrumpe la reacción por adición de HCl al 10 % en agua a T A Se extrae la mezcla con EtOAc y se lava con agua y salmuera Se seca la fase EtOAc (Na_2SO_4) y se filtra Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 83b en forma de aceite ligeramente amarillo que se utiliza en la etapa siguiente sin ninguna purificación más

Etapa 5 - Se disuelve el diéster 83b (24,0 g, 50,117 mmoles) en dicloroetano (300 ml) y TFA (6,29 g, 55,13 mmoles) y se calienta a 75° C durante 24 h Se enfria la mezcla a T A y se eliminan con vacío el disolvente y el TFA en exceso Se disuelve de nuevo el aceite en bruto en DCM, se enfría a 0° C y se le añade $NaHCO_3$ acuoso Se extrae la mezcla con DCM y se lava con agua y salmuera Se seca la fase DCM (Na_2SO_4), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite amarillo Se purifica el aceite en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (90 10), de este modo se obtienen 15,0 g (80%) del compuesto 83c

Etapa 6 - En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se carga el 83c (8,0, 21,12 mmoles) y EtOH absoluto Se añade al reactor el cloruro amonico (2,26 g, 42,244 mmoles), agua (30 ml) e hierro (1,17 g, 21,12 mmoles)

Se agita la mezcla reaccionante y se calienta a 80° C durante 4 h Una vez se ha consumido el 83c, se filtra la mezcla heterogénea a través de un lecho de CELITE® y se lava la torta del filtro con EtOAc Se extrae el filtrado acuoso con EtOAc y se lava con agua y salmuera Se reúnen los extractos EtOAc, se secan con Na_2SO_4 y se filtran Se elimina el disolvente con vacio, obteniéndose un aceite pálido que se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano EtOAc (85 15), así se obtienen 6,0 g (87%) de 160a

Etapa 7 - En un matraz de 100 ml y fondo redondo se carga el MeCN anhidro (15 ml) en una corriente continua de nitrógeno A esta mezcla se le añade el $Cu(II)Cl_2$ (0,083 g, 0,624 mmoles) y el nitrito de tert-butilo (0,064 g, 0,624 mmoles) Se calienta la mezcla a 70° C durante 30 min A esta mezcla se añade el 160a (0,100 g, 0,624 mmoles) en una sola porción y se prosigue la agitacion durante 2 h más Una vez consumidos los materiales de partida, se enfria la mezcla a T A y se interrumpe la reacción con HCl al 10% en agua Se extrae la mezcla con EtOAc y se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera Se seca el extracto de EtOAc (Na_2SO_4) y se filtra Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite ligeramente marrón que se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (96 4), de este modo se obtienen 0,080 g (76%) de 160b

Etapa 8 - En un matraz seco de 100 ml y fondo redondo, inertizado con nitrógeno, se carga el 160b (2,0 g, 5,43 mmoles), se disuelve en THF (20 ml) y se agita en una corriente de nitrógeno Se añade al reactor el LiOH (0,46 g,

10,86 mmoles) y después 5 ml de agua desionizada Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h en una corriente continua de nitrógeno Se interrumpe la reacción de la mezcla homogénea a 0° C con HCl al 10% en agua Se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos más Se extrae la mezcla en bruto con EtOAc y se lava con agua y salmuera Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se filtran Se elimina el disolvente con vacio y se utiliza el ácido en bruto 162a sin ninguna purificación más

Etapa 9 - En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se cargan el compuesto 162a (0,200 g, 0,520 mmoles) y 5 ml de DCM y se agita la solución en atmósfera de nitrógeno a T A A esta solución se le añade por goteo el cloruro de tionilo (0,061 g, 0,520 mmoles) y después una sola gota de DMF Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h a T A Se elimina el exceso de disolvente y de cloruro de tionilo con vacio, obteniéndose el ácido carboxílico 162b en forma de un aceite en bruto que se utiliza en la reacción siguiente sin ninguna purificación más

Etapa 10 - En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se carga la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida (0,260 g, 1,40 mmoles), se disuelve en 5 ml de acetona y se le añade $NaHCO_3$ (0,117 g, 1,40 mmoles) en atmósfera de nitrógeno A la mezcla agitada se le añade por goteo el 162b (0,500 g, 1,40 mmoles) disuelto en 7 ml de acetona y se agita la mezcla resultante a T A durante 24 h Una vez consumido el material de partida se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se interrumpe la reacción con HCl al 10% en agua Se

extrae la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con HCl al 10% en agua, agua y salmuera Se secan los extractos orgánicos (Na_2SO_4) y se filtran Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un sólido en bruto que se purifica por cromatografía a traves de SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH (93 7), de este modo se obtienen 0,64 g (90%) de I-42 EM = (PM 508), (M-H) = 507, p f = 250,1-252,3° C, análisis elemental, calculado = C 51,98, H 3,17, N 8,27, hallado = C 51,20, H 3,01, N 8,10 (con 0,4 M de H_2O)

El compuesto I-98 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 10, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-clorofenilamina

El compuesto I-100 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 10, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

El compuesto I-108 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 10, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3,N-dimetil-bencenosulfonamida

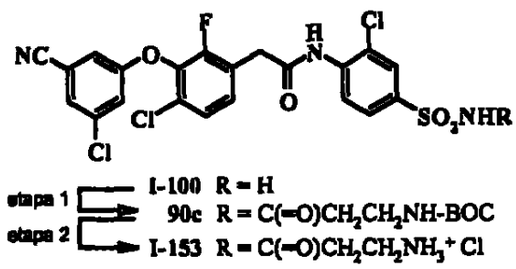
El compuesto I-239 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 10, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-metil-benzamida

El compuesto I-111 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 10, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 3-metil-4-metilamino-bencenosulfonamida

El compuesto I-168 se obtiene de igual manera, excepto la etapa 10, en la que se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-N-metil-bencenosulfonamida

Ejemplo 32

N-[4-(3-amino-propionilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico (I-153)



Etapa 1 - A una solución del compuesto I-100 (0,100 g, 0,189 mmoles) y Boc-ß-alanina (0,05 g, 0,264 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade el clorhidrato de la EDCI (0,04 g, 0,21 mmoles) y DMAP (0,01 g, 0,09 mmoles) Se agita la mezcla reaccionante a T A durante 2 h Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se le añaden 25 ml de hielo Se deja calentar la mezcla reaccionante a T A y se extrae con DCM Se lavan los extractos orgánicos sucesivamente con HCl del 10%, agua y salmuera Se seca la solución de DCM (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío Se purifica el sólido por recristalización en EtOAc/acetona, obteniéndose el 90c

Etapa 2 - Se disuelve el 90c en Et_2O (10 ml), se le añade HCl 1 N (10 ml) y se agita la mezcla reaccionante hasta completar la desprotección del grupo protector BOC Se evaporan los disolventes con vacío y se tritura el sólido resultante en tolueno, obteniéndose el compuesto I-153

El compuesto I-77 se obtiene de la misma manera, excepto que se utiliza la 2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fe-

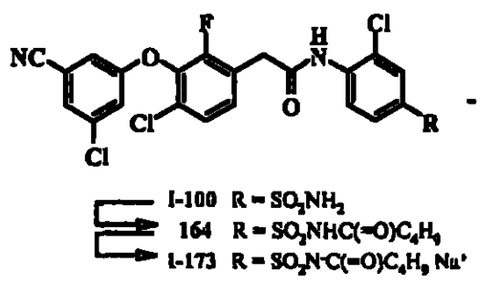
noxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-42) en lugar del I-100 y la BOC-NH-Val-OH en lugar de la BOC-β-alanina

El compuesto I-127 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea el BOC-NH-Val-OH en lugar de la BOC-β-alanina

El compuesto I-181 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea la 2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida (I-168) en lugar del I-100

Ejemplo 33

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-pentanoilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica (I-173)



A una solucion de la sulfonamida I-100 (0,166 g, 0,314 mmoles) en THF (2 ml) y DCE (2 ml) se le añade anhidrido valérico (0,064 g, 0,345 mmoles) y después un solo cristal de DMAP Se agita la solución durante 24 h y se reparte entre agua y DCM Se lava la fase orgánica sucesivamente con HCl del 10%, agua y salmuera Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se eliminan los disolventes con vacío Se tritura el residuo con Et_2O y se filtra, obteniéndose la 2-[4-cloro-

3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-pentanoilsulfamoil-fenil)-acetamida (164)

Se suspende la acil-sulfonamida 164 en THF y se agita hasta obtener una solución homogénea A esta solucion enfriada a 0° C se le añade 1 equivalente de NaOH 1M Se agita la mezcla reaccionante durante 10 min, después se deja calentar a T A y se eliminan los disolventes con vacío Se tritura el material resultante con Et_2O y EtOAc, obteniéndose el I-173 en forma de sólido cristalino que se seca a 100° C durante 24 h

El compuesto I-51 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea la 2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-42) en lugar del I-100 y el anhídrido propiónico en lugar del anhídrido valérico

El compuesto I-87 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea la 2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-42) en lugar del I-100 y el clorhidrato del cloruro de nicotinoílo en lugar del anhídrido valérico Se aísla el compuesto en forma de sal clorhidrato con prioridad sobre la sal sódica

El compuesto I-99 se obtiene por alquilación de la sal sódica del I-126 en DMF Las sales sódicas de las acilsulfonamidas se obtienen añadiendo 1 equivalente de NaOH acuoso a una solución del I-99 en THF y evaporando el disolvente

El compuesto I-126 se obtiene de la misma manera, excepto que se sustituye el anhídrido valérico por el anhídrido propionico

El compuesto I-138 se obtiene de la misma manera, excepto que se sustituye el anhídrido valérico por el anhídrido butírico

El compuesto I-139 se obtiene por alquilación de la sal sódica del I-138 con yoduro de metilo en DMF

El compuesto I-155 se obtiene de la misma manera excepto que se utiliza el I-100 ácido metoxiacético en lugar del anhídrido valérico Se aplica la adición EDIC del ejemplo anterior

El compuesto I-156 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea el cloruro de acetoxiacetilo en lugar del anhídrido valérico y después se descompone el éster por hidrólisis básica

El compuesto I-162 se obtiene por alquilación de la sal sódica del I-126 con yoduro de metilo en DMF

El compuesto I-171 se obtiene por alquilacion de la sal sódica del I-155 con yoduro de metilo en DMF

El compuesto I-172 se obtiene por alquilación de la sal sódica del I-164 con yoduro de metilo en DMF

El compuesto I-174 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea ácido isovalérico en lugar del anhídrido valérico Se aplica la adición EDIC del procedimiento anterior

El compuesto I-175 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea el clorhidrato de la N,N-dietilglicina

en lugar del anhídrido valérico Se aplica la adición EDIC del procedimiento anterior

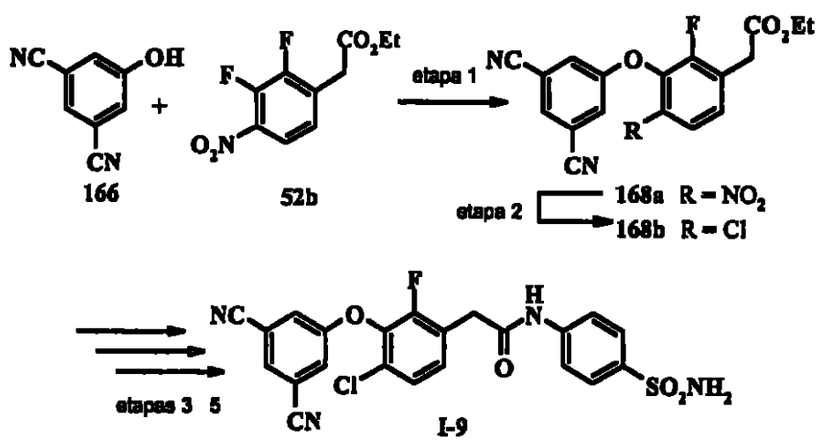
El compuesto I-176 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea el ácido 4-metilvalérico en lugar del anhídrido valérico Se aplica la adición EDIC del procedimiento anterior

El compuesto I-177 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea el ácido morfolin-4-il-acético en lugar del anhídrido valérico Se aplica la adición EDIC del procedimiento anterior

El compuesto I-188 se obtiene de la misma manera, excepto que se emplea el ácido succínico en lugar del anhídrido valérico

Ejemplo 34

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-9)



Etapa 1

Una solución de THF anhidra (100 ml) y 5-hidroxiiso-ftalonitrilo (166, 10,00 g, 69,38 mmoles) enfriada a 0° C se

trata con tert-butóxido sódico (7,34 g, 76,32 mmoles) Se agita la mezcla durante 30 min a 0° C, después se le añade el 52b (17,01 g, 69,38 mmoles) y se mantiene en agitación durante 3 h más Se interrumpe la reacción con HCl al 10% en agua Se extrae la mezcla en bruto con EtOAc, se reunen los extractos y se lavan con agua y salmuera Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4) y se filtra Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite en bruto, que se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexanos EtOAc (90 10), de este modo se obtienen 20 g (78%) del 168a

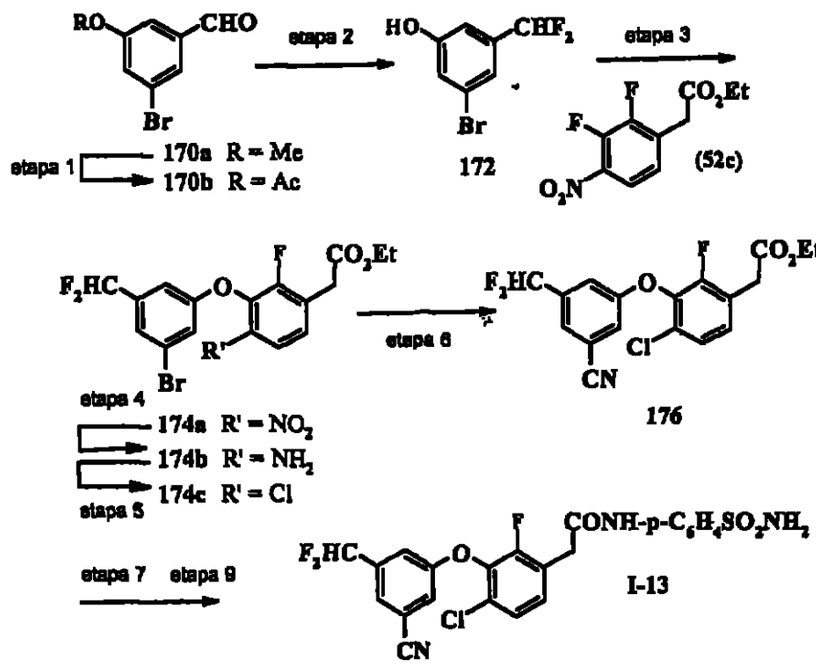
La introducción del sustituyente cloro (etapa 2) se lleva a cabo del modo descrito en las etapas 6 y 7 del ejemplo 31 Las etapas 3-5 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto I-9

El compuesto I-28 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida por la 2-clorofenilamina

El compuesto I-32 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

Ejemplo 35

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-13)



Etapa 1 - Se añade lentamente una solución de BBr_3 (29,1 ml de una solución 1,0 M en DCM, 29,1 mmoles) sobre una solución del 170a (2,5 g, 11,62 mmoles) en DCM anhidro (25 ml) mantenida a -78°C en atmosfera de N_2 Se calienta la solución anaranjada a T A , se agita durante 2 h y se vierte sobre hielo Se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 (100 ml) y se lava la fase orgánica con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml) Se evaporan los disolventes y se purifica el aceite restante por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (del 0% al 20% de EtOAc), de este modo se obtiene el fenol deseado A una solución de este fenol en piridina (10 ml) se le añade lentamente en atmósfera de argón el anhidrido acético (0,6 ml, 6,33 mmoles) Después de 2 h se eliminan los materiales volátiles, obteniéndose el acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo (170b, 1,02 g, 40 %)

Etapa 2 - Se añade DAST (1,02 ml, 7,69 mmoles) a una solución del acetato de 3-bromo-5-formil-fenilo (170b, 1,1 g, 4,52 mmoles) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrogeno contenido en un botella NALGENE® Se añade EtOH (0,013 ml, 0,23 mmoles) y se agita la mezcla durante 16 h Después se añade lentamente la mezcla reaccionante a una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ Una vez finalizado el desprendimiento de burbujas se añade el DCM (50 ml) y se separan las capas Se lava la fase orgánica con salmuera (30 ml) y se seca con $MgSO_4$ anhidro Se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite amarillo, que se recoge en una mezcla de THF (15 ml) y H_2O (4 ml) Se añade el LiOH monohidratado (474 mg, 11,3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a T A durante 2 h A continuación se añade la solución por goteo sobre HCl al 5 % en agua (50 ml) y se extrae la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml) Se reúnen las fracciones orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan con $MgSO_4$ anhidro Por evaporación de los materiales volátiles se obtiene un aceite, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0% al 25% en hexanos), obteniéndose 800 mg (79%) del 3-bromo-5-difluormetilfenol (172)

Se condensa el fenol 172 con 2,3-difluor-4-nitro-fenil-acetato de etilo (52b, etapa 3) del modo descrito en la etapa 1 del ejemplo 34 La reducción de del grupo nitro y la diazotación y el desplazamiento de la sal de diazonio con cloruro (etapas 4 y 5) se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 6 y 7 del ejemplo 31, obteniéndose 174c

Etapa 6 - Se calienta a 80° C durante 4 h una solución del 174c (757 mg, 1,73 mmoles), $Pd[P(Ph)_3]_4(0)$ (300 mg, 0,26 mmoles) y cianuro de cinc (122 mg, 1,04 mmoles) en DMF (8 ml) en atmósfera de nitrógeno Se enfria la mezcla reaccionante a T A y se vierte sobre una solución acuosa 2 M de NH_4OH Se extrae la solución con una mezcla 1 1 de EtOAc/hexanos (3 x 30 ml), se reunen las fracciones orgánicas, se lavan con H_2O (3 x 20 ml) y se secan ($MgSO_4$) Se evapora el disolvente y se purifica el aceite restante por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexanos (del 0% al 25% de EtOAc), de este modo se obtienen 580 mg (87%) del [4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (176)

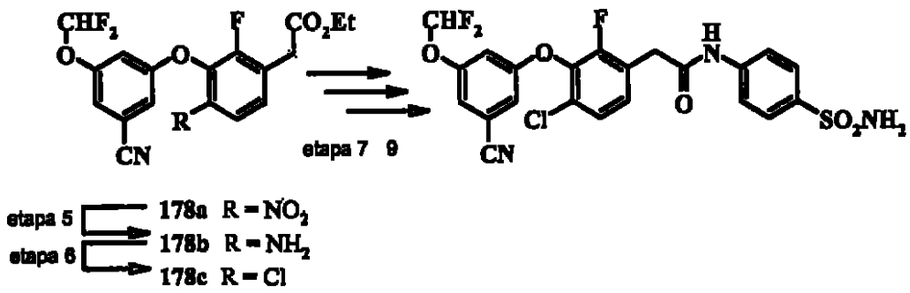
Las etapas 7-9 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose I-13

El compuesto I-14 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 9 del presente ejemplo se emplea la 2-cloro-fenilamina

El compuesto I-75 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 9 del presente ejemplo se emplea la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

Ejemplo 36

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)acetamida (I-166)



Las etapas 1-4 se representan en el esquema 10

Etapa 1 - Se añade anhídrido acético (30 ml, 4 equiv) a una solución de 3,5-dihidroxibenzonitrilo (84a, 10,36 g, 77 mmoles) en piridina anhidra (60 ml), enfriada a 0° C e inertizada con nitrogeno Se calienta la mezcla reaccionante a T A y se agita durante 16 h Se eliminan los materiales volátiles con vacío y se disuelve el aceite restante en EtOAc, se lava con agua, una solucion de HCl al 5%, salmuera y se seca ($MgSO_4$) Se eliminan los materiales volátiles, obteniéndose 14,5 g (86%) del diacetato Se disuelve el diacetato (14 g, 64 mmoles) en una mezcla de EtOH (100 ml) y benceno (100 ml) y se enfría a 0° C Se añade por goteo una solución de KOH (3,6 g, 1 equiv) en EtOH Después de 1 h, se añade la solución sobre una solución saturada de cloruro amónico enfriada con hielo, se extrae con éter y se lava con salmuera Se concentran los extractos Et_2O y se purifican por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (del 0% al 25% de EtOAc), obteniéndose 10 g del 84b (88%)

Etapa 2 - Se añade el cloruro de (2-trimetilsilil-etoxi)-metilo (2,2 ml, 1,1 equiv) a una solución del 84b (2,0 g, 11,3 mmoles) y de DIPEA (2,4 ml, 1,2 equiv) en DCM

(50 ml) enfriada a 0° C Se calienta la solución a T A , se agita durante 16 h y se vierte sobre una solución saturada de bicarbonato sódico Se extrae la solución acuosa con DCM, se reunen los extractos orgánicos, se lavan con agua y salmuera y se secan ($MgSO_4$) Se eliminan los disolventes con vacio y se disuelve el producto acetilado en una mezcla de agua (8 ml) y THF (32 ml) Se añade el LiOH H_2O (0,71 g, 1,5 equiv) Se agita la mezcla durante 2 h, se acidifica a pH 5 y se extrae con éter Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentra, obteniéndose 2,5 g (80%) del 84c

Etapa 3 - Se añade el F_2ClCCO_2Na (2,84 g, 2,3 equiv) a una solución de Cs_2CO_3 (3,69 g, 1,4 equiv), 84b (2,26 g, 8,09 mmoles), DMF (32 ml) y agua (2 ml) Se calienta la solución a 100° C durante 2 h, se enfría a T A y se vierte sobre una solucion de clorúro amónico Se extrae la solución con una mezcla de EtOAc y hexanos y se lava la fase orgánica con salmuera y se seca ($MgSO_4$) Se purifica el producto en bruto por cromatografia a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0% al 10%), de este modo se obtienen 1,83 g (70%) del 86a Se disuelve el éter de difluormetilo 86a en MeOH (30 ml) y se le añaden 5,6 ml de una solución 1,0 M de HCl Se calienta la solución a 50° C durante 5 h y se agita a T A durante 16 h Se evaporan los materiales volátiles y se reparte el residuo acuoso entre DCM y agua Se extrae la fase acuosa con DCM, se reúnen los extractos, se lavan con agua y salmuera Se eliminan los materiales volátiles con vacío, obteniéndose 780 mg (73%) del 86b

Etapa 4 - Se añade t-butoxido potásico (4,29 ml de una solución 1 M, 1 equiv) a una solucion del 86b (795 mg, 4,3 mmoles) en THF (10 ml), enfriada a 0° C, en atmósfera de nitrógeno Se agita la solución durante 10 min y se le añade por goteo una solucion del 52b (1,05 g, 1 equiv) en THF (8 ml) Se calienta la solución a T A , se agita durante una noche y se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico Se extrae la mezcla con EtOAc, se lava con agua y salmuera y se seca ($MgSO_4$) Se evaporan los disolventes y se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0% al 25%), de este modo se obtienen 1,6 g (93%) de 178a

Etapa 5 - Se calienta a reflujo durante 4 h una solución del 178a (1,59 g, 3,98 mmoles), limaduras de hierro (0,93 g, 4,2 equiv), NH_4Cl (0,89 g, 4,2 equiv) en EtOH (25 ml) y agua (15 ml) Se enfría la solución, se diluye con cloruro de metileno y se filtra a través de un lecho de SiO_2 Por evaporación de los materiales volátiles se obtienen 1,43 g (94%) del 178b

Etapa 6 - Se añade lentamente una solución del 178b (1,43 g, 3,76 mmoles) en MeCN seco (15 ml) sobre una solución de $CuCl_2$ (1,01 g, 2 equiv) y nitrito de tert-butilo (0,89 ml de una solución al 90%, 1,8 equiv) agitada rápidamente, que se ha calentado previamente a 60°C en atmósfera de N_2 Después de 1 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se le añaden 5 ml de HCl del 5% Se reparte la solución entre EtOAc y salmuera Se secan los extractos orgánicos ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacio Se purifica el producto

en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0% al 35%), de este modo se obtienen 1,04 g (69%) del 178c

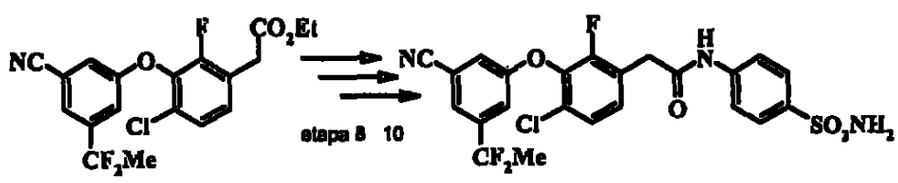
Las etapas 7 - 9 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose I-166

El compuesto I-167 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 9 del presente ejemplo se utiliza la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida

Ejemplo 37

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-95)

Las etapas 1-7 se representan en la reacción C del esquema 8



76 I-96

Etapa 1 - Se añade lentamente el n-BuLi (13,4 ml de una solución 1,6 M, 1,1 equiv) a una solución del tert-butil-(3,5-dibromo-fenoxi)-dimetil-silano (70, 7,16 g, 19,5 mmoles) en Et_2O (60 ml) enfriada a -78° C en atmósfera de N2 Se agita la solución durante 25 min y se le añade con jeringuilla la N-metoxi-N-metil-acetamida Se calienta lentamente la solución a T A , se añade sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con éter Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan

($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío Se disuelve el material del producto en bruto en THF (50 ml) y se le añade una solución de Bu_4NF (aproximadamente 1,2 equiv) Se agita la solución durante 2 h y se reparte entre EtOAc y salmuera Se lava la fase orgánica con agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$), obteniéndose 3,35 g (80%) del 72a

Etapa 2 - Se añade anhídrido acético (1,1 ml, 1,2 equiv) a una solución del 72a (2,0 g, 9,3 mmoles) en piridina (30 ml), enfriada a 0° C Se calienta la solución a T A , se agita durante 2 h y se eliminan los materiales volátiles con vacío Se disuelve el residuo en éter y se lava con una solución de HCl al 5%, agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$) Se evaporan los disolventes, obteniéndose 2,3 g (98%) del 72b

Etapa 3 - En un frasco de Teflon se calienta a 85°C una suspensión de 72b (2,35 g, 9,1 mmoles) y Deoxi-Fluor® (2,9 ml, 1,7 equiv) (Atención REACTIVO EXPLOSIVO) en atmósfera de N_2 Se agita la solución a 85° C durante 20 h y después a T A durante 24 h Se añade lentamente la solución resultante sobre una solución saturada y enfriada de $NaHCO_3$ Se extrae la solución acuosa con DCM y se lava la fase orgánica con salmuera Por evaporación de los materiales volátiles se obtiene el 72c en bruto que se disuelve en THF (22 ml) y agua (6 ml) Se añade el $LiOH\ H_2O$ (1,12 g, aprox 3 equiv) y se agita la solucion durante 2 h Despues se vierte la mezcla sobre una solucion acuosa de HCl al 5 %, se extrae con éter y se lava la fase orgánica con salmuera Por evaporación de los disolventes volátiles se obtiene el residuo en bruto que se

purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 3% al 10%), de este modo se obtienen 0,95 g (44%) del 72c

Las etapas 4 - 6 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 4 y 6 del ejemplo 36, obteniéndose el 74c

Etapa 7 - Se calienta a 80° C durante 4 h una solución del 74c (0,78 g, 1,73 mmoles), $Zn(CN)_2$ (0,12 g, 0,6 equiv) y $(Ph_3P)_4P$ (0,30 g, 0,15 equiv) en DMF (7 ml) Se enfría la solución, se añade a una solucion 2 M de hidróxido amónico y se extrae con éter Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0% al 25%), de este modo se obtienen 0,55 g (80%) del 76

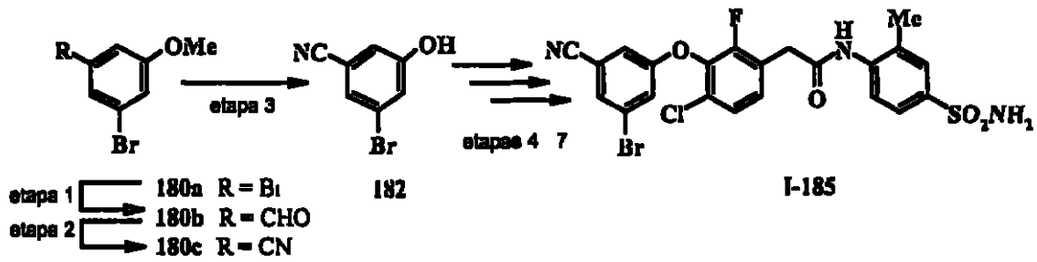
Las etapas 8 - 10 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose el I-95

El compuesto I-96 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 10 del presente ejemplo se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida

El compuesto I-97 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 10 del presente ejemplo se utiliza la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida

Ejemplo 38

2-[3-(3-bromo-5-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-185)



Etapa 1 - Se añade lentamente el n-BuLi (2,6 ml de una solución 1,6 M, 1,1 equiv) a una solución del 180a (1,0 g, 3,8 mmoles) en Et_2O (20 ml) enfriada a -78° C en atmósfera de N_2 Se agita la solución durante 45 min y se le añade DMF con una jeringuilla Se calienta lentamente la solución a T A , se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con éter Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,80 g (98%) del 180b

Etapa 2 - Se calienta a 65° C durante 16 h una solución del aldehído 180b (12,0 g, 56 mmoles), clorhidrato de hidroxilamina (19,4 g, 5 equiv), EtOH (100 ml) y piridina (10 ml) Se enfria la mezcla a T A y se reparte entre EtOAc al 50% en hexanos y agua Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca ($MgSO_4$) Se evaporan los materiales volátiles, obteniéndose 12,4 g (97%) de la oxima Se disuelve este material en dioxano anhidro (100 ml) y piridina (26 ml, 6 equiv) Se enfria la solución a 0° C, se le añade el TFAA (15 ml, 2 equiv) y se deja calentar la mezcla a T A Se agita la solución durante 2 d y se calienta 60° C durante 1 h Se enfría la mezcla a T A y se vierte cuidadosamente sobre una mezcla de hielo-agua Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reunen las fases organicas, se lavan

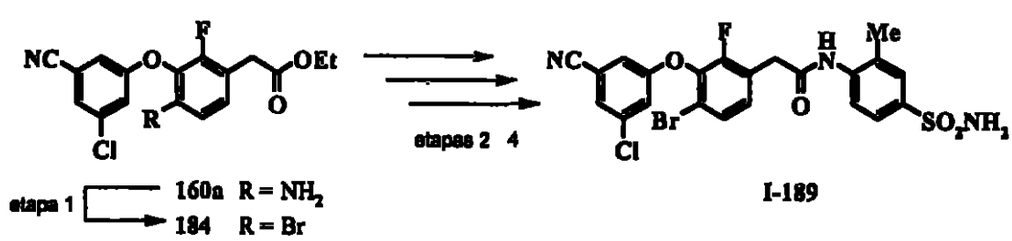
con agua, HCl 1 M y salmuera Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$) y se concentra, obteniéndose 10,4 g (90%) del 180c

Etapa 3 - Se añade colidina anhidra (100 ml) a un matraz seco que contiene el 180c (10,4 g, 49 mmoles) y LiI (19,6 g, 3 equiv) Se calienta la solución a 150°C en atmósfera de nitrogeno durante una noche, se enfría a T A y se vierte sobre una solución 1 M de HCl enfriada con hielo Se extrae la mezcla con una solución 1 1 EtOAc/hexanos, se lava con agua y se seca ($MgSO_4$) Por concentración con vacío se obtienen 8,7 g (89%) del 182

Etapa 4 - La condensación de 182 y 52b se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 4 del ejemplo 36 Las etapas 5 - 7 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 - 9 del ejemplo 1 excepto en que en el caso presente se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida

Ejemplo 39

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-189)



Se obtiene el ácido fenil-acético 160a del modo descrito en las etapas 1-6 del ejemplo 31

Etapa 1 - En un matraz de 150 ml, fondo redondo y tres bocas, se cargan el MeCN (50 ml), CuBr (2,8 g, 12,61 mmoles)

217

y nitrito de t-butilo (1,4 g, 13,76 mmoles), se desgasifica, se mantiene en atmósfera de Ar y se calienta a 70° C A esta mezcla se le añade por goteo una solución del 160a (4,0 g, 11,47 mmoles) en MeCN (20 ml) Se agita la mezcla reaccionante a 70° C durante 4 h y después se enfría a 0° C Se interrumpe la reacción por adición de HCl del 10 % (30 ml) y se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc Se reúnen los extractos, se lavan sucesivamente con HCl del 10% y salmuera Se seca el extracto orgánico (Na_2SO_4), se filtra y se eliminan los disolventes volátiles con vacío, obteniéndose un aceite negro que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (hexanos EtOAc 95 5), así se obtienen 2,5 g (52,8% del rendimiento teórico) del 184

Las etapas 2 y 4 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7 y 8 del ejemplo 1

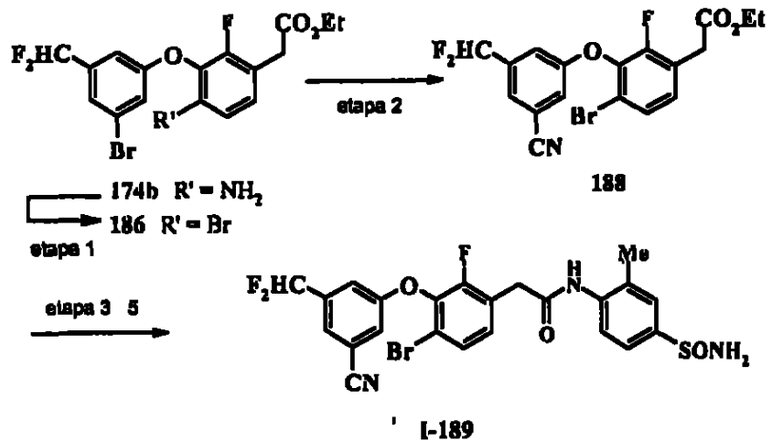
Etapa 5 - En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se carga la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida (0,092 g, 0,495 mmoles), disuelta en 2 ml de acetona y se le añade el $NaHCO_3$ (0,040 g, 0,495 mmoles) A la suspensión agitada en atmósfera de nitrógeno se le añade por goteo una solución del cloruro de ácido de la etapa 4 (0,200 g, 0,495 mmoles) en 3 ml acetona y se agita la mezcla reaccionante durante 24 h a T A Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se interrumpe la reacción con HCl al 10% en agua Se extrae la fase acuosa con EtOAc y se reunen los extractos, se lavan con HCl al 10% en agua, agua y salmuera Se seca la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtra y se elimina el disolvente con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a

218

través de SiO_2 eluyendo con DCM/MeOH (93 7), de este modo se obtienen 0,240 g (87%) del I-189 EM (M-H) = 551, p f = 244,0-245,1, análisis elemental, calculado C 47,80, H 2,92, N 7,60, hallado C 47,51, H 2,80, N 7,49

Ejemplo 40

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-169)

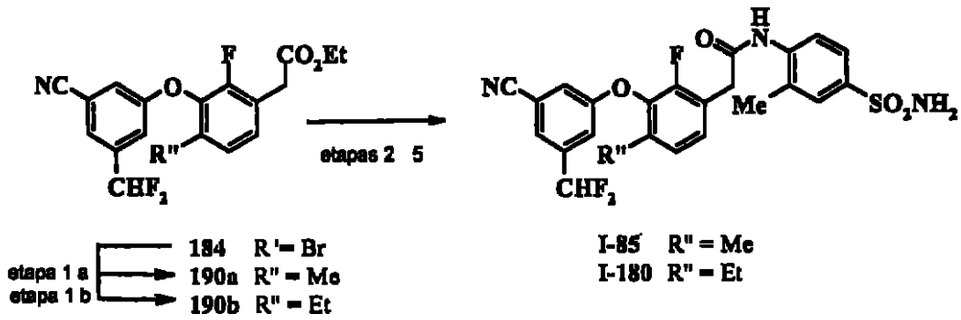


La etapa 1 se lleva a cabo por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 39 La etapa 2 se lleva a cabo por el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 37 Las etapas 3 a 5 se llevan a cabo por los procedimientos descritos en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa 9 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida, obteniéndose el I-169

Ejemplo 41

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-85) y 2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-180)

22



Etapa 1a - A una solución enfriada con hielo y desgasificada de THF (15 ml) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,09 g, 0,121 mmoles) se le añade el DIBAL-H (0,012 mmoles, 1M en tolueno) Se deja calentar la mezcla reaccionante a T A Se añade una solución del 184 (1,0 g, 2,42 mmoles) y después el Me_2Zn (1M en THF, 4,240 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a 65° C durante 4 h, se enfria a T A y se interrumpe la reacción con una solución acuosa de NH_4Cl Se extrae la mezcla resultante con EtOAc y se lava sucesivamente con NH_4Cl y salmuera Se seca el extracto de EtOAc (Na_2SO_4), se filtra y se elimina el disolvente volátil con vacio, obteniéndose un aceite de color marrón oscuro, que se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice eluyendo con hexanos EtOAc (95 5), de este modo se obtiene el 190a (0,50 g, 59% del rendimiento teórico)

Etapa 1b - Se obtiene el compuesto 190b por un procedimiento idéntico al descrito en la etapa 1a, excepto que se sustituye el Me_2Zn por el Et_2Zn Se purifica el producto por cromatografia flash a través de gel de sílice eluyendo con hexanos EtOAc (95 5), de este modo se obtienen 0,62 g (74%) del 190b

Se obtienen el I-85 y el I-180 a partir del 190a y del 190b, respectivamente, aplicando el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-84 se obtiene de la misma manera a partir del I-190a excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

Se recristaliza el producto en bruto en EtOAc/hexano, obteniéndose 0,182 g (28%) del I-84 MS (M-H) = 522, p f = 218,0-218,7, análisis elemental, hallado C 52,54, H 3,04, N 7,99

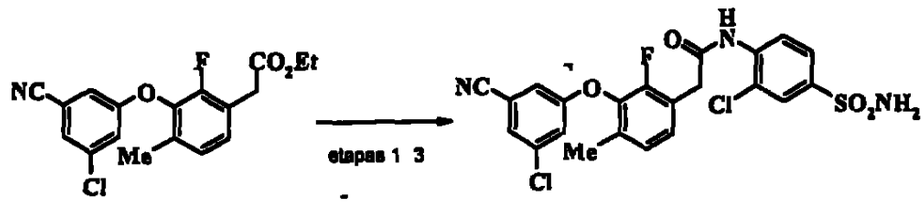
El compuesto I-86 se obtiene de la misma manera a partir del I-190a, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-cloro-fenilamina

El compuesto I-110 se obtiene de la misma manera a partir del I-190a, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por el 4-amino-3-cloro-benzoato de metilo y en una etapa posterior se convierte el benzoato de metilo en el correspondiente ácido benzoico presente en I-110

El compuesto I-112 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa 8 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida por la 2-cloro-4-metanosulfonil-fenilamina

Ejemplo 42

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-83)

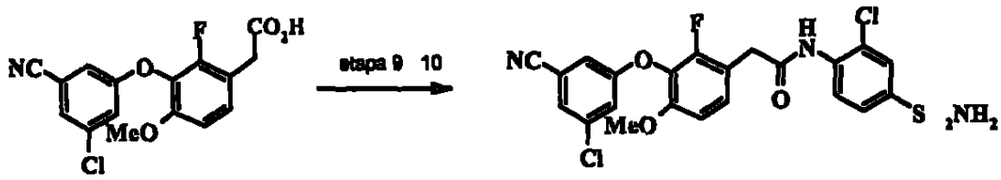


192 I-83

Se obtiene el [3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetato de etilo (192) a partir del 160 (ejemplo 31) por reducción del grupo nitro y posterior diazotación/bromación y metilación de Negishi del 160 del modo descrito en la etapa 1a del ejemplo 41 Las etapas 1-3 del presente ejemplo se llevan a cabo del modo descrito en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1 excepto que en el presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida, obteniéndose el I-83

Ejemplo 43

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-190)



58b I-190

Ver esquema 7 para las etapas de 1 a 7

Etapa 1 - A una solución de di-isopropilamina (150 ml, 108,3 g, 1,07 moles) en THF (500 ml), enfriada a -78° C y mantenida en atmósfera de N_2, se le añade durante un período de 15 min el n-BuLi (100 ml, 1,00 moles, 10M en hexanos) Se agita la mezcla resultante durante 30 min a -78° C Se añade una mezcla del 54a (45 ml, 52,110 g, 0,457 moles) y clorotrimetilsilano (130,0 ml, 111,28 g, 1,024 moles) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura interna de la mezcla reaccionante por debajo de -50° C Se agita la solución a -78° C durante 1 h Se interrumpe la reacción a -78° C por adición de H_2SO_4 1M, se diluye con MTBE y se satura la mezcla con NaCl sólido Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con MTBE (300 ml) Se reúnen los extractos orgánicos, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se evaporan los disolventes, obteniéndose 118 g (100%) del 54b en forma de sólido blanco

Etapa 2 - A bromo puro (76,9 ml, 1,50 moles), enfriado a 0° C en un baño de hielo, se le añade en porciones el 54b sólido (126,23 g, 0,500 moles) manteniendo la temperatura interna entre 20 y 45° C (atención ¡reacción exotérmica!) Se agita la mezcla reaccionante a 58° C durante 2 h Una vez transcurrida 1 h de este período se añade más bromo (45,48 g) y se enjuaga el embudo empleado para la adición con ciclohexano (10 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se vierte lentamente sobre una solución saturada de $NaHSO_3$ enfriada con hielo Una vez finalizada la adición se satura la mezcla resultante con NaCl sólido, se extrae con MTBE (500 ml y 200 ml), se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío, obteniéndose 191 g del 54c Se destila la mezcla reaccionante

a una presión aprox de 60 mbar, obteniéndose 161,53 g de un líquido incoloro que hierve a 110° C y contiene un 11% del derivado monobromado Se destila de nuevo el producto en una columna de bolas a una presión aprox de 50 mbar, obteniéndose 141,3 (78,5%) del 54c, de punto de ebullición = 93-94° C y una pureza de >99,6

Etapa 3 - Obtención del iso-PrMgCl LiCl - Se seca con alto vacío una muestra de LiCl (4,56 g, 107,6 mmoles) con un calentador de tipo pistola durante 10 min Al sólido seco se le añade en atmósfera de N_2 a 23° C el iso-PrMgCl (53,8 ml, 107,6 mmoles, solución 2M en THF) y se agita la mezcla resultante a 23° C durante 3 días

A una solución del 54c (1,29 ml, 10 mmoles) en THF (5 ml) a -40° C se le añade una solución de iso-PrMgCl LiCl (5,5 ml, 11 mmoles, 2,0M en THF) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de la mezcla por debajo de -30° C Se prosigue la agitación entre -35 y -30° C durante 1 h y después se calienta a -7° C durante 1 h más Se enfría la mezcla reaccionante a -30° C y se le añade DMF (1,00 ml, 13 mmoles) en una porción (la temperatura sube hasta -23° C) y se continúa la agitación durante 3,5 h entre -25 y +15° C Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución 1M de H_2SO_4 e hielo, se satura la mezcla resultante con NaCl sólido y se extrae dos veces con MTBE Se reunen los extractos orgánicos, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 2,17 g (98%) del 54d en forma de sólido blanco

Etapa 4 - A una solución de 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (3,84 g), K_2CO_3 en polvo (4,2 g) y n-butilo-

nitrilo se le añade el 54d (5,57 g) Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 4,5 h, entonces se comprueba que la reacción ha finalizado por CG/EM Se enfría la mezcla reaccionante y se vierte sobre agua, después se le añade EtOAc Se deja la mezcla resultante en reposo hasta que se separan las fases Se observa la presencia de algunos cristales en la interfase y sobre las paredes de la capa superior, que se filtran y se lavan con agua y hexanos Se concentra el líquido filtrado con vacío, se recoge el residuo en IPA y se concentra de nuevo Se tritura el sólido con hexano y se filtra Se concentran las aguas madres y se purifica el residuo por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (80 20) Se tritura el producto con IPA, se filtra y se lava con hexanos y se reunen las fracciones que contienen producto, obteniendose 1,45 g (83%) de 56a

Etapa 5 - Se carga el anhídrido trifluoracético (8,88 g, 4,231 mmoles) en un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad y se agita a 0° C A continuación se le añade al reactor por goteo peróxido de hidrógeno del 30 % (0,290 g, 8,46 mmoles) y se agita durante 2 horas a cero grados, obteniéndose el ácido trifluorperacético (TFPA)

A una solución del 56a (2,0 g, 5,64 mmoles) en DCM (20 ml) agitada a 0° C se le añade el KH_2PO_4 (15,35 g, 112,82 mmoles) A esta suspensión se le añade por goteo a 0° C el TFPA Se agita la mezcla reaccionante durante 48 h Una vez consumido el material de partida se enfría la mezcla reaccionante a 0° C, se diluye con salmuera y se interrumpe la reacción con bisulfito sódico al 10 % en agua Se extrae

la mezcla resultante con DCM y se lava con salmuera, se seca (Na_2SO_4), se filtra y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un sólido amarillo que se purifica por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (92 8), de este modo se obtienen 1,8 g (94%) del 56b

Etapa 6 - A una solución del 56b (1,8 g, 5,26 mmoles) en DMF (15 ml) se le añaden Cs_2CO_3 (3,43,10,52 mmoles) e yodometano (0,74 g, 5,26 mmoles) Se agita la mezcla reaccionante a 85° C durante 12 h Una vez consumido el 56b se enfría la mezcla reaccionante a T A y la mezcla enfriada se extrae con EtOAc, se reúnen los extractos y se lavan con agua y salmuera Se seca la fase EtOAc (Na_2SO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 56c en forma de aceite amarillo que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional

Etapa 7 - En un matraz de fondo redondo y 100 ml, seco, inertizado con nitrógeno, se cargan el 56c (1,6 g, 4,50 mmoles) y THF anhidro (20 ml) Se enfria la mezcla a -20° C y se le añade por goteo una solución de iso-PrMgCl LiCl (5,40 ml, 5,40 mmoles, 2M en THF, ver etapa 3) Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h a -20° C y se le añade una solución de CuCN LiCl (0,100 ml, 0,100 moles, 1 M en THF) y se prosigue la agitación a -20 C A esta mezcla se le añade el bromuro de alilo (1,08 g, 9,0 mmoles) y se agita la mezcla durante dos h más Se interrumpe la reacción añadiendo NH_4Cl acuoso Se extrae la mezcla con EtOAc y se lava con agua y salmuera Se secan los extractos (Na_2SO_4), se filtran y se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose un aceite ama-

rillo Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con hexano/EtOAc (95 5), de este modo se obtiene 1 g (70%) del 58a

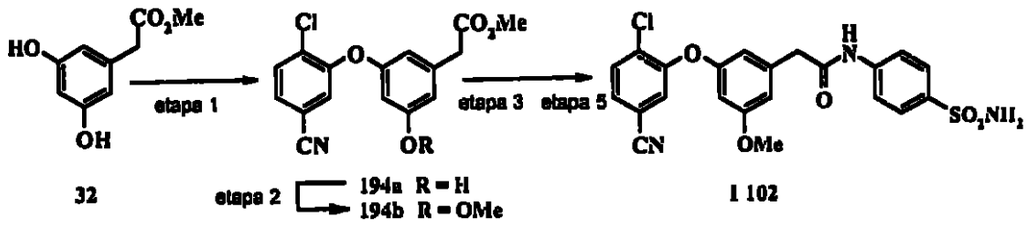
Etapa 8 - A una solución del 58a (0,100 g, 0,315 mmoles), EtOAc (2 ml), MeCN (2 ml) y agua (3 ml) se le añaden $NaIO_4$ (0,437 g, 2,050 mmoles) y $RuCl_3$ (0,001 g, 0,006 mmoles) Una vez se ha consumido el 58a se filtra la mezcla en bruto a través de un lecho de CELITE®, se lava con EtOAc, se reunen los liquidos de los lavados con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 0,090 g (85%) del 58b en forma de sólido amarillo Se extrae con acetato de etilo y se lava con salmuera Se seca la fase acetato de etilo con sulfato sódico y se filtra Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose el 58b en forma de sólido amarillo (0,090 g, 85%)

Las etapa 9 y 10 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 8 y 9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa 9 se sustituye la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida, obteniéndose el I-190

El compuesto I-191 se obtiene por un procedimiento similar, excepto que en la etapa 10 se sustituye la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 44

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-102)



Etapa 1 - Se agita una solución de 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo (5,977 g, 38,42 mmoles), 3,5-dihidroxifenilacetato de metilo (7,0 g, 38,42 mmoles), K_2CO_3 (15,9 g, 0,115 moles) en NMP (70 ml) y se calienta a 120° C durante 12 h Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se diluye con H_2O (150 ml), se acidifica con HCl al 10 % en agua y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 25% de EtOAc), obteniéndose el 194a

Etapa 2 - Se agita a 85° C durante 1 h una solución del 194a (0,500 g, 1,57 mmoles), yoduro de metilo (196 µl, 0,447 g, 3,15 mmoles) y K_2CO_3 (0,594 g, 3,93 mmoles) en NMP (5 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se diluye con H_2O (25 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano, de este modo se obtiene el 194b

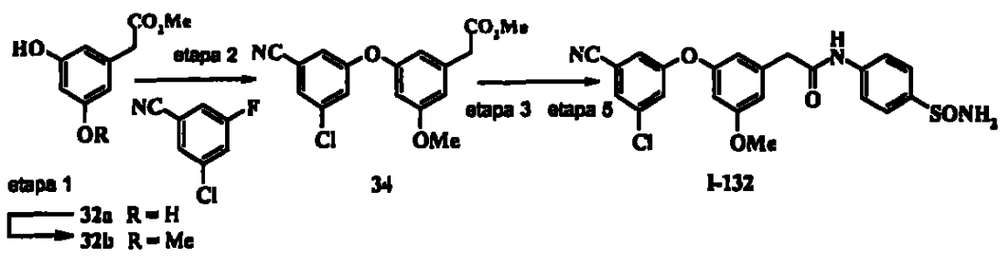
Las etapas 3 de 5 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose I-102

El compuesto I-103 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-113 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 45

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-132)



Etapa 1 - Se agita y se calienta a 85° C durante 2 h una solución de yoduro de metilo (10,25 ml, 23,374 g, 0,165 moles), 3,5-dihidroxi-fenilacetato de metilo (32a, 30,0 g, 0,165 moles) y K_2CO_3 (34,15 g, 0,247 moles) en NMP (300 ml) Se añaden 5 ml mas de yoduro de metilo y 10 g más de K_2CO_3 y se agita durante otras 2 h Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se diluye con H_2O (150 ml), se acidifica con HCl al 10 % en agua y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6

veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 25% de EtOAc), de este modo se obtiene el 32b

Etapa 2 - Se agita y se calienta a 120° C durante 12 h uña solución de 3-hidroxi-5-metoxi-fenil-acetato de metilo (32b, 0,500 g, 2,55 mmoles), 3-cloro-5-fluorbenzonitrilo (0,3964 g, 2,55 mmoles) y K_2CO_3 (1,057 g, 7,65 mmoles) en NMP (5 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se diluye con H_2O (35 ml), se ajusta el pH a 11 con NaOH 1N y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 25% EtOAc), para obtener el 34

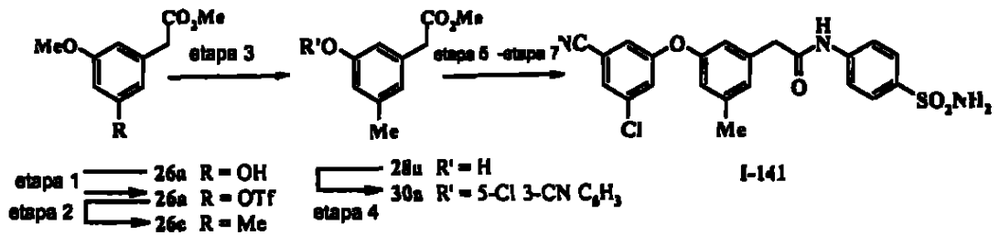
Las etapas de 3 a 5 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose el I-132

El compuesto I-133 se obtiere mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-136 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto en la etapa 5 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 46

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-141)



Etapa 1 - Se prepara una solución del 26a (4,8 g, 24,46 mmoles) en DCM (50 ml) y se le añade piridina (3,957 ml, 3,896 g, 48,92 mmoles) Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se le añade por goteo el anhidrido tríflico (4,83 g, 7,593 g, 26,9 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h Se transfiere la mezcla reaccionante fría a un embudo de decantación y se lava rápidamente con HCl 1N enfriado con hielo, una solución saturada y fría de bicarbonato, agua y salmuera Se seca la solucion en DCM resultante (Na_2SO_4), se filtra y se eliminan los disolventes volátiles con vacío Se utiliza directamente el triflato 26b en bruto en la etapa 2

Etapa 2 - Un matraz de fondo redondo y tres bocas se seca a la llama y se inertiza con corriente de Ar En este matraz se carga el $Pd(dppf)Cl_2$ (0,649 g, 7,95 mmoles) y THF anhidro (30 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se le añade por goteo el DIBAL-H (1,1 ml, 0,2261 g, 1,59 mmoles) Se calienta la mezcla reaccionante a T A y se agita durante 1 h Se le añade una solución del 26a (5,22 g, 0,0159 mmoles) en THF (30 ml) y se agita la solución resultante a

T A durante 3h Se añade por goteo el Me_2Zn (7,95 ml, 0,159 mmoles, solución 2,0 M en tolueno) y se agita la mezcla reaccionante a 50° C durante 1 h Se interrumpe cuidadosamente la reacción con una pequeña cantidad de agua, se filtra a través de un lecho de CELITE® y se lavan los sólidos a fondo con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan cón agua y salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se evapora el disolvente Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 25% de EtOAc), así se obtiene el 26c

Etapa 3 - Se disuelve el éster 26c (2,64 g, 0,136 mmoles) en DCM (20 ml) y se enfría la mezcla reaccionante a -78° C Se añade por goteo una solución de BBr_3 (67,96 ml, 67,96 mmoles, 1,0 M en DCM) Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla reaccionante a T A y se agita durante 2 h Se vuelve a enfriar la mezcla reaccionante a -78 °C y se interrumpe la reacción con $NaHCO_3$ acuoso, después se calienta a T A y se lava la fase orgánica con agua, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$) y se evapora el disolvente, obteniéndose el 28a

Etapa 4 - Se agita y se calienta a 120°C durante 8 h una solución del 28a (0,500 g, 2,77 mmoles), 3-cloro-5-fluorbenzonitrilo (0,4316 g, 2,77 mmoles) y K_2CO_3 (1,150 g, 8,32 mmoles) en NMP (5 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se diluye con H_2O (150 ml), se acidifica con HCl al 10 % en agua y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos orgánicos, se lavan sucesivamente con agua (6 veces) y salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concen-

tran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 25% de EtOAc), de este modo se obtiene el 30a

Las etapas 5 de 7 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose I-141

El compuesto I-142 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 7 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-143 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 7 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-cloro-bencenosulfonamida

El compuesto I-146 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 7 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por el 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo

El compuesto I-147 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 4 del presente ejemplo se sustituye el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo por el 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo y en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-148 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 4 del presente ejemplo se sustituye el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo por el 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo y en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-cloro-bencenosulfonamida

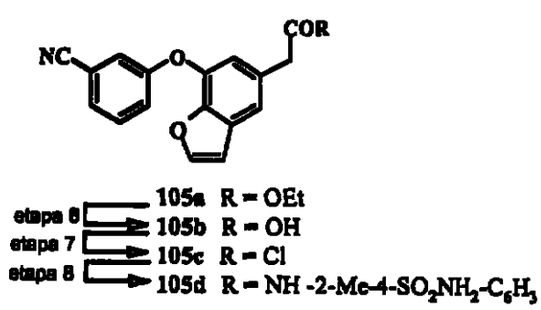
El compuesto I-105 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 2 del presente ejemplo se sustituye el dimetilcinc por el dietilcinc, obteniéndose el 26 (R = Et) y en la etapa 4 se sustituye el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo por el 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo

El compuesto I-106 se obtiene mediante un procedimiento símilar, excepto que en la etapa 2 del presente ejemplo se sustituye el dimetilcinc por el dietilcinc, obteniéndose el 26 (R = Et), en la etapa 4 se sustituye el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo por el 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo y en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-107 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 2 del presente ejemplo se sustituye el dimetilcinc por el dietilcinc, obteniéndose el compuesto 26 (R = Et), en la etapa 4 se sustituye el 3-cloro-5-fluor-benzonitrilo por el 4-cloro-3-fluorbenzonitrilo y en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-2-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 47

2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-145)



Etapa 1 - A una solución del 101a (5,0 g, 24,2 mmoles, esquema 14) en DCM anhidro (75 ml) se le añade sucesivamente el cloruro de acetilo (2,42 ml, 33,9 mmoles) y $SnCl_4$ (5,39 ml, 46,1 mmoles, solución 1 M en DCM) Se agita la mezcla reaccionante a T A durante 50 minutos y se vierte sobre una mezcla de hielo y HCl 2 N (200 ml) Se separa la fase orgánica, se diluye con unos 50 ml de CH_2Cl_2 y se lava tres veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml) Se seca la fase orgánica ($MgSO_4$), se filtra y se concentra, obteniéndose el 101b (6,0 g), que contiene aprox un 10% del 101a Se utiliza el producto en bruto sin más purificación

Etapa 2 - A una solución del 101b (6,01 g, 24,2 mmoles) en DCM (100 ml) enfriada con hielo se le añade sucesivamente en atmósfera de nitrógeno una solución de MCPBA (11,9 g, 48,4 mmoles) en DCM (12 ml) y después el TFA (2,14 ml, 27,8 mmoles) Se agita la mezcla reaccionante a T A durante una noche Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade lentamente y con agitación una solución acuosa al 5% de Na_2SO_3 (150 ml) Una vez finalizada la adición se agita la mezcla durante 5 minutos y precipita el ácido m-clorobenzoico que se filtra Se lava el sólido con DCM, se reúnen los líquidos filtrados, se lavan con NaOH del 10% (2 x 250 ml), HCl 2 N (200 ml), agua y salmuera Se seca la solución resultante ($MgSO_4$), se filtra a través de un lecho de CELITE y se concentra con vacío, obteniéndose el 101c (4,1 g)

Etapa 3 - Se calienta a reflujo durante 1 h una solución del 101c (10,3 g, 39,3 mmoles), EtOH (250 ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) Se enfría la mezcla

reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el EtOH con vacio Se añade hielo a la solución acuosa residual y se acidifica cuidadosamente la mezcla reaccionante hasta pH 2 con HCl 2 N Se extrae la mezcla resultante con EtOAc (2 x 300 ml), se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan ($NaSO_4$), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite marrón (8,8 g) Se cromatografía el producto en bruto a través de una columna de gel de sílice con EtOAc al 15 % en hexano, obteniéndose el 101d (5,44 g, 62,9%) en forma de sólido blanco

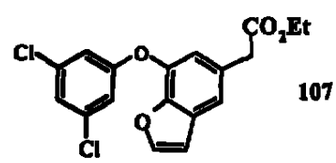
Etapa 4 - En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad, seco, se cargan el 101d (0,5 g, 2,27 mmoles), 3-bromobenzonitrilo (0,620 g, 3,4 mmoles), Cs_2CO_3 (1,48 g, 4,54 mmoles), Cu(I)Cl (0,112 g, 1,14 mmoles), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (50 µl, 0,23 mmoles) y la NMP (10 ml) Se calienta la mezcla reaccionante a 120° C en atmósfera de Ar durante 55 h Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y HCl al 10 % en agua Se diluyen los extractos acuosos con hexano y se lava a fondo la solución de hexano con agua, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 20% en hexano, así se obtienen 0,373 g del 103

Etapa 5 - A una solución del 103 (0,350 g, 1,052 mmoles) en CCl_4 (15 ml) se le añade la NBS (0,197 g, 1,104 mmoles) y el AIBN (0,0035 g) Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 50 min, se añaden otros 5 mg del AIBN y se prosigue la ebullición en reflujo durante 0,5 h más Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se diluye con DCM, se

lava con NaHSO4 del 10 %, agua y salmuera Se seca la solución resultante, se filtra y se concentra con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash eluyendo con EtOAc al 5 % en hexano, así se obtienen 0,277 g del 105

Las etapas de 6 a 8 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto que se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida, obteniéndose el I-145

El compuesto I-144 se obtiene mediante un procedimiento similar, excepto que en la etapa 8 del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-2-metil-bencenosulfonamida por la 4-amino-bencenosulfonamida

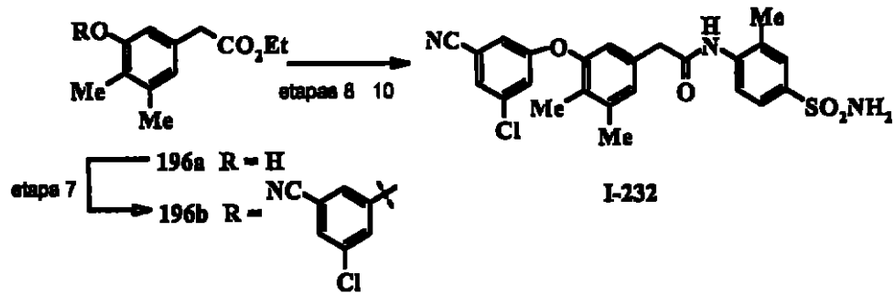


107

El compuesto I-149 se obtiene a partir del 107 que se obtiene previamente por adición mediada por el Cu(II)(OAc)$_2$ del 101d sobre el ácido 3,5-diclorobencenoborónico La conversión del 107 en el I-149 se lleva a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto que se utiliza la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-benceno-sulfonamida

Ejemplo 48

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-183)



Etapa 1 - Se agita y se calienta a 90° C durante 4 h una mezcla de ácido 4-hidroxi-3-metoxi-fenilacético (20, 1,0 g, 5,49 mmoles, esquema 2), hexametilenotetramina (0,808 g, 5,76 mmoles) y TFA (7 ml) Se enfría la mezcla reaccionante y se elimina el exceso de TFA con vacío y al residuo se le añaden 35 ml de hielo y agua Se agita la solución resultante de color marrón oscuro a T A durante 20 min Se extrae la solución acuosa con Et_2O (40 ml), se seca el extracto (Na_2SO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose 0,70 g del 22a (61%), EM $(M+H)^+$ = 211,13, PM = 210

Etapa 2 - A una solución del 22a (4,0 g, 19,03 mmoles) en EtOH (80 ml) se le añade el H_2SO_4 (1 ml) Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 6 h Se elimina con vacío aproximadamente el 80% del EtOH y se reparte el residuo entre EtOAc/H_2O (1 1) Se lava el residuo en fase orgánica con $NaHCO_3$ al 10 %, agua (100 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite marrón **22b** (88%), EM $(M+H)^+$ = 239,19, PM = 238,3

Etapa 3 - Se agita una mezcla del 22b (3,70 g, 15,53 mmoles), Pd al 5% sobre C (0,350 g), HOAc (45 ml) en atmósfera de H_2 (40 psi) durante 8 h La cromatografía CCF indica la presencia del producto y del correspondiente

alcohol bencílico Se añaden otros 300 mg de Pd/C en 25 ml HOAc y se continúa la hidrogenación durante 8 h mas Se añade una segunda porción de 0,15 g de Pd/C en HOAc (15 ml) y se prosigue la reacción durante otras 12 h Se diluye la mezcla con EtOAc y se filtra a través de un lecho de CELITE® Se lava el catalizador con EtOAc, se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con CH_2Cl_2 hexano (4 1), obteniéndose 2,64 g del 22c (75,8%)

Etapa 4 - A una solucion de 22c (5,87 g, 26,175 mmoles) en CH_2Cl_2 enfriada a 0 °C se le añade piridina (3,60 ml, 44,51 mmoles) y después se añade por goteo el anhídrido tríflico (6,605 ml, 39,26 mmoles) durante unos 20 min Se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 3,5 h Se extrae la mezcla reaccionante con HCl diluido y una solución semisaturada de $NaHCO_3$, se seca (Na_2SO_4) y se concentra, obteniéndose 9,41 g del 24a en forma de aceite marrón (100%)

Etapa 5 - A una suspensión de $PdCl_2$(dppf) (0,650 g, 0,785 mmoles) en THF (40 ml), enfriada a 0 °C, se le añade por goteo una solución de DIBAL-H (1,0 M en PhMe, 1,57 ml, 1,57 mmoles) Se agita la mezcla resultante a 0 °C durante 5 minutos y se le añade una solución del 24a en 5 ml de THF y después se le añade Me_2Zn (23 ml, 46,0 mmoles, 1,0 M en PhMe) Se agita la mezcla a 0 °C durante 5 m y se calienta a reflujo durante 2,5 h, después se enfría a T A durante 30 m Se vierte la mezcla reaccionante sobre HCl diluido y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra Se purifica el producto en bruto por cromatografía

a través de gel de sílice y se eluye con CH_2Cl_2 hexano (de 1 2 a 1 1 a 2 1 v/v), obteniéndose 5,1 g (87,6%) del 24b

Etapa 6 - Una solución de 3,4-dimetil-5-metoxifenilacetato de etilo (24b, 0,560 g, 2,519 mmoles) en CH_2Cl_2 (40 ml) se enfría a -78 °C y se le añade por goteo durante 10 min una solución de BBr_3 (10,1 ml, 10,1 mmoles, 1,0 M en CH_2Cl_2) Después de 1 h a -78 °C se deja calentar la mezcla reaccionante a T A y se agita durante 12 h Se enfría la mezcla reaccionante en un baño de agua-hielo y se interrumpe la reacción con 15 ml de hielo/agua Se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 EtOAc (3 1, v/v), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose el 24c (0,52 g, 99%), EM = 209,21 $(M+H)^+$)

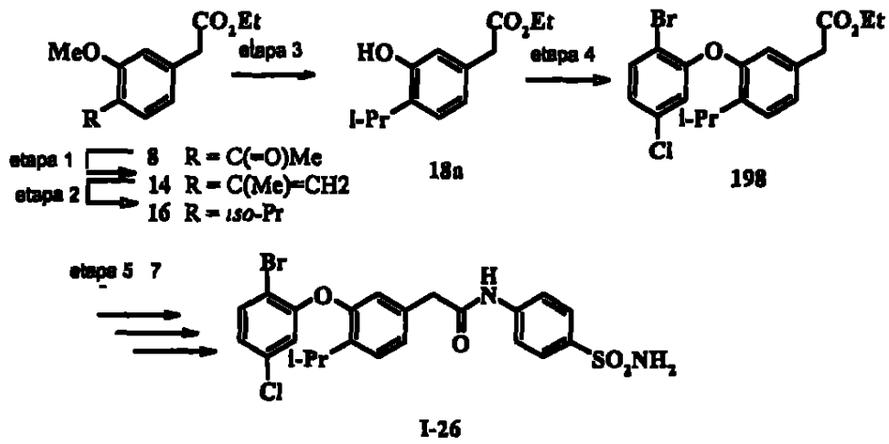
Las etapas 7-10 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas de 6 a 9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa final del presente ejemplo se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-3-bencenosulfonamida

El compuesto I-182 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa final del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida por la 4-amino-bencenosulfonamida

El compuesto I-184 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa final del presente ejemplo se sustituye la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida

Ejemplo 49

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-26)



Etapa 1

A una suspensión de $PPh_3CH_3^+$ Br^- (36,29 g, 101,6 mmoles) en THF (150 ml) enfriada a -40 °C se le añade por goteo el n-BuLi (40,6 ml, 1,6M en hexanos) y se deja calentar la solución resultante a -10 °C durante 10 min y se vuelve a enfriar a -40 °C A la solución resultante se le añade en una porción el 4-acetil-3-metoxifenilacetato de etilo (8, ver ejemplo 10) y se agita la mezcla reaccionante a 0° C durante 30 min y se calienta a T A y se agita durante 2 h más Se diluye la mezcla reaccionante con hexano, se filtra a través de un lecho de CELITE® y se lavan los sólidos con hexano Et_2O (5 1 v/v, 60 ml) Se reunen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite amarillo Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con CH_2Cl_2 hexano (del 50 al 66% de DCM), obteniéndose 9,1 g del compuesto 14

Etapa 2

Se agita en atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 7 h una suspensión del 14 (9,0 g, 38,41 mmoles), Pd al 5% sobre C

(380 mg) en 50 ml de HOAc y 50 ml de EtOH Se filtra la mezcla a traves de un lecho de CELITE® y se lava el catalizador filtrado con EtOAc Se evaporan los disolventes a presión reducida y se disuelve el residuo en MTBE y se lava cuidadosamente con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera Se seca la solución resultante (Na_2SO_4), se filtra y se concentra, obteniéndose el 4-*iso*-propil-3-metoxifenil-acetato de etilo (16, 9,0 g) en forma de aceite amarillo

Etapa 3

Se enfría a -78°C una solución del 16 (3,38 g, 14,30 mmoles) en CH_2Cl_2 (150 ml) y se le añade por goteo durante un periodo de 30 min una solución de BBr_3 (5,41 ml, 57,22 mmoles) en 130 ml de CH_2Cl_2 Se agita la mezcla reaccionante a -78 °C durante 1 h, se deja calentar a T A durante 4 h y se vuelve a enfriar a -78 °C y se interrumpe la reacción cuidadosamente con una solución saturada de $NaHCO_3$ (80 ml) Se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (1 x 100 ml), EtOAc (50 ml), se reúnen las fases acuosas, se lavan con agua y salmuera, se secan (Na_2SO_4) y se concentran, obteniéndose un aceite de color ligeramente marrón Se purifica el fenol por cromatografía a través de gel de sílice y se eluye con CH_2Cl_2 hexano (3 1), después con CH_2Cl_2 y finalmente con CH_2Cl_2 EtOAc (100 4), obteniéndose el 4-*iso*-propil-3-hidroxi-fenilacetato de etilo (18a, 3,0 g, 94%)

La introducción del enlace ariloxi (etapa 4) se efectúa por reacción del 18a con el 1-bromo-4-cloro-2-fluorbenceno del modo descrito en la etapa 1 del ejemplo 17, obteniéndose el compuesto 198 Las etapas de 5 a 7 se llevan a cabo por el

procedimiento descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniéndose el I-26

El compuesto I-27 se obtiene de igual manera, excepto que en la etapa final del presente ejemplo se utiliza la 2-cloro-bencenoamina en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida

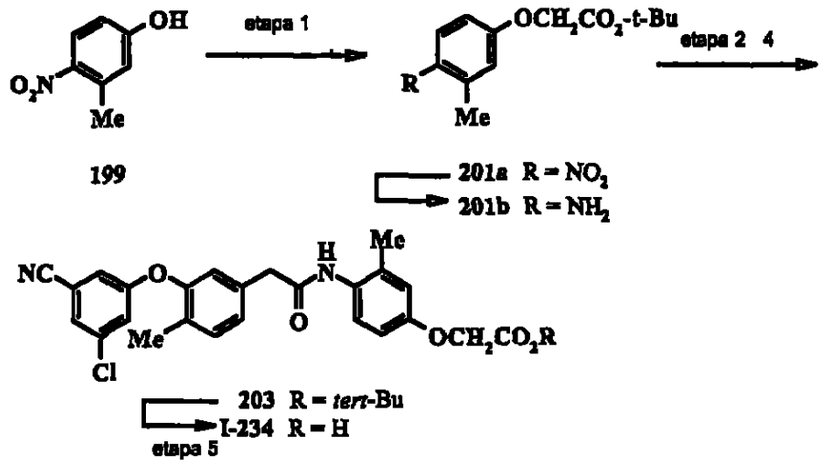
Ejemplo 50

2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-104)

Se aísla el [4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetato de etilo (200) como producto secundario de la reacción de Sandmeyer efectuada para obtener el compuesto 186 descrito en la etapa 1 del ejemplo 40 El compuesto dibromado se convierte en el I-104 mediante el procedimiento descrito en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1, excepto que en el presente ejemplo se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida

Ejemplo 51

ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-fenoxi)-acético (I-234)



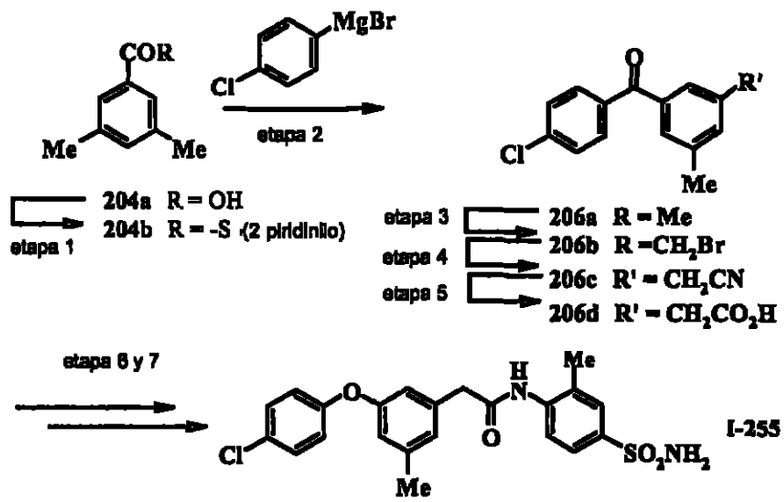
Se añade el K_2CO_3 (2,7 g, 1 equiv) a una solución del 199 (3,0 g, 19,6 mmoles) en DMF (20 ml) A esta mezcla se le añade el bromoacetato de tert-butilo (4,09 g, 1,1 equiv) Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h, se vierte sobre una solución de NH_4Cl y se extrae con EtOAc Se lava la fase orgánica con agua, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite marrón Se purifica este aceite por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0% al 20% de EtOAc), de este modo se obtienen 3,67 g (71%) del 201a en forma de sólido blanco Se disuelve el sólido en EtOH, se le añade Pd al 10% sobre C (0,3 g) y se somete la mezcla reaccionante una presión de hidrógeno (45 psi) Después de 2 h se filtra el catalizador y se concentra el liquido filtrado con vacío, obteniéndose el 201b

La hidrólisis del éster, la formación del cloruro de ácido y la condensación con el 201b se llevan a cabo del modo descrito en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1, obteniéndose el compuesto 203 Se agita el éster 203 (0,22 g, 0,42 mmoles)

en ácido fórmico (4,6 ml) en atmósfera de N_2 Despues de 2 h se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se vierte sobre agua Se lava la fase orgánica con NaHCO3 Se reunen las fases orgánicas, se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacio, obteniéndose 0,103 g (53%) del I-234 en forma de sólido blanco

Ejemplo 52

2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-255)



Etapa 1 - Se calienta en atmósfera de Ar durante 2 h una solución del 204a (25 g, 0,166 mmoles), trifenilfosfina (43,66 g, 0,166 mmoles), disulfuro de 2,2'-dipiridilo (36,67 g, 0,166 mmoles) en MeCN (250 ml) Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se reparte entre EtOAc y H_2O Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reunen los extractos EtOAc, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran con vacio Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de

SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 10 al 30% de EtOAc), de este modo se obtienen 37 g del 204b

Etapa 2 - En un matraz seco se cargan virutas finas de Mg (1,48 g, 60,8 mmoles) y THF seco (50 ml) y se añade un cristal de yodo Se añade por goteo una solución de 1-bromo-4-cloro-benceno (11,64 g, 60,8 mmoles) en THF seco Si el reactivo de Grignard no se forma espontáneamente, se calienta suavemente el matraz hasta que se inicie la reacción y se prosigue la agitación hasta que el Mg se haya consumido A una solución del 204b (7,4 g, 30,4 mmoles) en THF seco (50 ml), enfriada a 0° C y mantenida en atmósfera de Ar, se le añade por goteo durante un periodo de 30 min la solucion del 1-cloro-1-bromomagnesio-benceno Una vez finalizada la reacción se calienta la solución a T A y se agita durante una noche Se enfría la mezcla reaccionante a 0° C y se interrumpe la reacción con una solución saturada de NH_4Cl Se extrae la solucion con EtOAc, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 10 al 30% de EtOAc), asi se obtienen 3,46 g del 206a

Etapa 3 - Se calienta a reflujo durante 1,5 h por exposición a una lámpara de 300 watios una solución del 206a (3,46 g, 14,1 mmoles), NBS (2,52 g, 14,1 mmoles) y peróxido de benzoilo (0,035 g) en CCl_4 (75 ml) Se enfría la solución y se separa por filtración la succinimida precipitada Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 1 al 2% de EtOAc), así se obtiene el 206b

Etapa 4 - Se agita a T A durante una noche una solución del 206b (1,97 g, 6,09 mmoles), cianuro sódico (0,59 g, 12,1 mmoles) y EtOH/H_2O (50 ml, 90% de EtOAc) Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte entre EtOAc y H_2O Se extrae la fase acuosa con EtOAc, se reúnen los extractos, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran Se recristaliza el sólido en bruto en hexano/EtOAc, obteniéndose 1,36 g del compuesto 206c

Etapa 5 - Se agita a 100° C durante 2 h una mezcla del 206c (1,36 g, 5,04 mmoles) y HCl concentrado/HOAc (50 ml, 1 1) Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se le añade H_2O y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran, obteniéndose 1,2 g del 206d en forma de polvo blanco

Las etapas 6 y 7 se llevan a cabo por el procedimiento descrito en las etapas 8 y 9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa 7 del presente ejemplo se emplea la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida, obteniéndose el I-255

El compuesto I-254 se obtiene del modo descrito para el I-255, excepto que en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida por la 4-amino-bencenosulfonamida

El compuesto I-256 se obtiene del modo descrito para el I-255, excepto que en la etapa 2 se emplea el 2-bromo-1-cloro-benceno en lugar del 4-bromo-1-cloro-benceno

El compuesto I-257 se obtiene del modo descrito para el I-255, excepto que en la etapa 7 se emplea la 4-amino-3-

cloro-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-258 se obtiene del modo descrito para el I-255, excepto que en la etapa 7 se emplea la 2-cloro-fenil-amina en lugar de la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-259 se obtiene del modo descrito para el I-256, excepto que en la etapa 7 se emplea la 2-cloro-fenil-amina en lugar de la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-260 se obtiene del modo descrito para el I-255, excepto que en la etapa 2 se utiliza el 1-bromo-3-clorobenceno en lugar del 1-bromo-4-clorobenceno

El compuesto I-261 se obtiene del modo descrito para el I-256, excepto que en la etapa 7 se utiliza la 4-amino-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-262 se obtiene del modo descrito para el I-260, excepto que en la etapa 7 se utiliza la 2-cloro-fenilamina en lugar de la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida

El compuesto I-232 se obtiene del modo descrito para el I-255, excepto que en la etapa 2 se sustituye el 1-bromo-4-clorobenceno por el 1-bromo-3,5-dicloro-benceno

El compuesto I-231 se obtiene del modo descrito para el I-232, excepto que en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida por la 2-cloro-fenilamina

El compuesto I-247 se obtiene del modo descrito para el I-255, excepto que en la etapa 1 se utiliza el ácido 2-cloro-5-metilo benzoico en lugar del ácido 3,5-dimetilbenzoico, en la etapa 2 se utiliza el 1-bromo-3,5-dicloro-benceno en lugar

del 4-bromo-1-cloro-benceno y en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-cloro-fenilamina

El compuesto I-252 se obtiene del modo descrito para el I-247, excepto que en la etapa 7 se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 2-cloro-fenilamina

El compuesto I-248 se obtiene del modo descrito para el I-247, excepto que en la etapa 2 se utiliza el 2-bromo-1,4-dicloro-benceno en lugar del 1-bromo-3,5-dicloro-benceno y en la etapa 7 se utiliza la 2-cloro-fenilamina en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida

El compuesto I-249 se obtiene del modo descrito para el I-248, excepto que en la etapa 7 se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 2-cloro-fenilamina

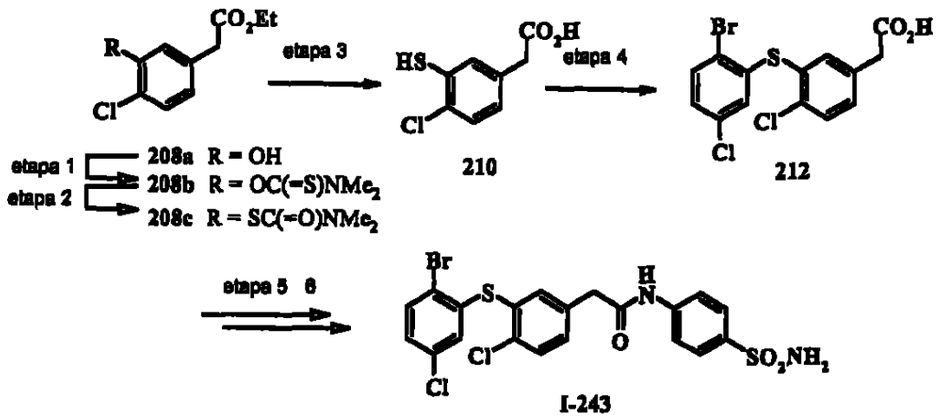
El compuesto I-250 se obtiene del modo descrito para el I-248, excepto que en la etapa 7 se utiliza la 4-amino-bencenosulfonamida en lugar de la 2-cloro-fenilamina

El compuesto I-253 se obtiene del modo descrito para el I-248, excepto que en la etapa 7 se utiliza la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida en lugar de la 2-cloro-fenilamina

El compuesto I-251 se obtiene del modo descrito para el I-248, excepto que en la etapa 7 se utiliza la fenilamina en lugar de la 2-cloro-fenilamina

Ejemplo 53

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenilsulfanil)-4-cloro-fenil]-*N*-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-243)



Etapa 1 - Una solución del 208a (10,11 g, 47 mmoles), cloruro de dimetiltiocarbamoilo (8,73 g, 70,6 mmoles) y DABCO (10,56 g, 94,2 mmoles) en DMF (75 ml) se agita a T A durante 20 min y después a 75° C durante 30 min más Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se diluye con H_2O y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos de EtOAc, se lavan tres veces con H_2O, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran Se purifica el producto impuro por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 10 al 20% de EtOAc), así se obtienen 11,27 g del 208b

Etapa 2 - En un matraz se carga el 208b (11,27 g) y producto fundido se mantiene a 220° C durante una noche Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 10 al 20% de EtOAc), así se obtienen 7,08 g del 208c Se aíslan otros 2,19 g de la columna, que contenía una pequeña cantidad de una impureza

Etapa 3 - A una solución del 208c (7,08 g, 23,4 mmoles) se le añade una solución de NaOH (3,75 g, 93,8 mmoles) en H_2O (25 ml) Se calienta la solución a 60°C durante 1 h en atmós-

fera de Ar Se enfría la mezcla reaccionante a T A y se acidifica con HCl 1 N Se filtra el sólido resultante, se lava bien con agua y se seca, obteniéndose 4,6 g de producto Se purifica el producto en bruto junto con una partida anterior por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc/hexano/HOAc (39,5 60 0,5), así se obtienen 5,26 g del 210

Etapa 4 - Se calienta a 60° C durante una noche una solución del 210 (0,26 g, 1,28 mmoles), 1-bromo-2-fluor-4-cloro-benceno (0,16 ml, 1,28 mmoles) y K_2CO_3 (0,35 g, 2,56 mmoles) en DMF (12 ml) mantenida en atmósfera de Ar Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se diluye con H_2O (20 ml) y se extrae con EtOAc Se ajusta la fase acuosa a pH 2 con HCl diluido, se recoge por filtración el precipitado resultante y se lava con H_2O Se preabsorbe el producto en bruto sobre SiO_2 y se purifica por cromatografía flash eluyendo con EtOAc al 50% en hexano, de este modo se obtienen 0,053 g del 212

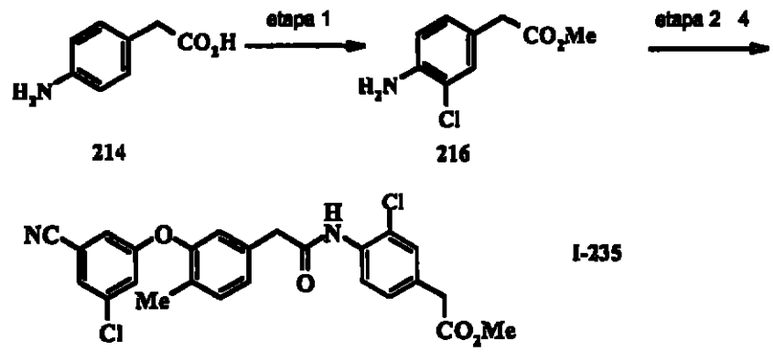
Las etapas 5 y 6 se llevan a cabo del modo descrito para las etapas 8 y 9 del ejemplo 1, obteniéndose el I-243

El compuesto I-244 se obtiene del modo descrito para el I-243, excepto que en la etapa 7 se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 2-clorofenilamina

El compuesto I-242 se obtiene del modo descrito para el I-243, excepto que en la etapa 4 se sustituye el 1-bromo-2-fluor-4-cloro-benceno por el 5-fluorisoftalonitrilo

Ejemplo 54

(3-cloro-4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-fenil)-acetato de metilo (I-235)



Etapa 1

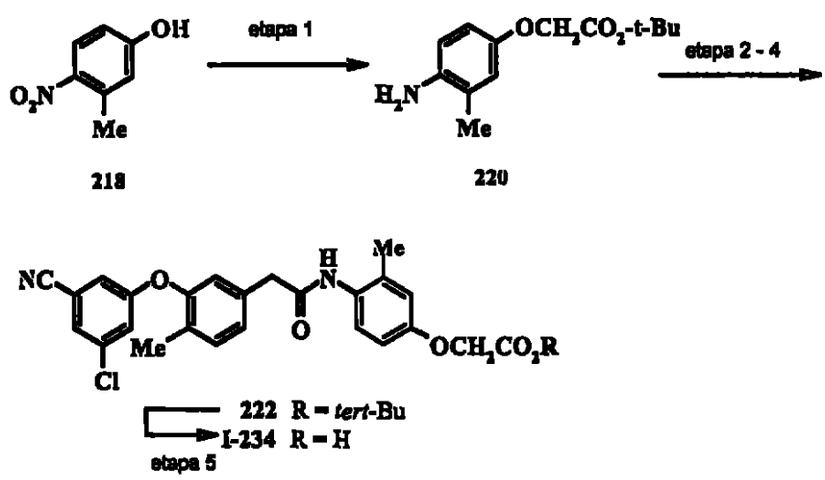
Se disuelve la anilina 214 (21,4 g, 140 mmoles) en MeOH (140 ml) y se le añade 1 ml de ácido sulfurico concentrado Se calienta la solucion a reflujo durante 3 d, se enfría y se vierte sobre una solución saturada de $NaHCO_3$ Se extrae la solución acuosa con una mezcla 1 1 de EtOAc/hexano, se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacio Se purifican seis gramos del producto resultante en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de hexano en EtOAc (del 10% al 50% de EtOAc), de este modo se obtienen 5,5 gramos del éster metílico Se disuelve el éster metílico (0,50 g, 3,0 mmoles) en MeCN (10 ml) Se calienta la solución a 30° C y se le añade en una porción la NCS (0,42 g, 1,05 equiv) Después de 1 h se calienta la mezcla reaccionante a 50°C Pasada una hora más se enfria la mezcla reaccionante a T A y se evapora el disolvente Se disuelve el aceite restante en DCM y se lava la fase orgánica con una solución de NaOH al 5 %, salmuera y se seca ($MgSO_4$) Por evaporación de los materiales volátiles y cromatografia del residuo a través de SiO_2 se obtienen 0,28 g (45%) del 216

Las etapas 2-4 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa final se sustituye el 4-amino-bencenosulfonato por el 216

Se desprotege el éster por adición de LiOH (1,1 ml de una solución 2M, 4 equiv) a una solución del éster (0,29 g, 0,55 mmoles) en THF (4 ml) Se agita la solución durante 4 h Se interrumpe la reacción añadiendo una solución 2 M de HCl y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y se secan con sulfato magnésico Por evaporación de los materiales volátiles se obtiene el I-235

Ejemplo 55

ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-fenoxi)-acético (I-234)



Etapa 1 - Se añade el K_2CO_3 (2,7 g, 1 equiv) a una solución del 218 (3,0 g, 19,6 mmoles) en DMF (20 ml) A esta mezcla se le añade el bromoacetato de tert-butilo (4,09 g, 1,1 equiv) Se agita la mezcla reaccionante durante 2 h, se vierte sobre una solución de NH_4Cl y se extrae con EtOAc Se

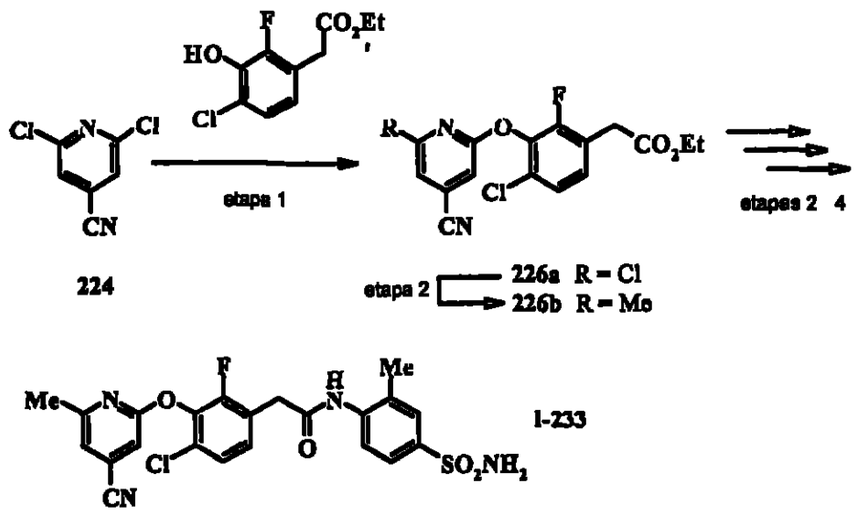
lava la fase orgánica con agua, se seca ($MgSO_4$), se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite marrón Se purifica este aceite por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0% al 20% de EtOAc), de este modo se obtienen 3,67 g (71%) del nitro-éter en forma de sólido blanco Se disuelve este sólido en EtOH, se le añade Pd al 10% sobre C (0,3 g) y se expone la mezcla reaccionante en una atmósfera de hidrógeno (45 psi) Después de 2 h se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 220

Las etapas 2-4 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas de 7 a 9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa final se sustituye el 4-amino-bencenosulfonato por el 220

Se agita el éster 220 (0,22 g, 0,42 mmoles) en ácido fórmico (4,6 ml) en atmósfera de N_2 Después de 2 h se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se vierte sobre agua Se lava la fase orgánica con NaHCO3 Se reúnen las fases orgánicas, se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacío, obteniéndose 0,103 g (53%) del I-234 en forma de sólido blanco

Ejemplo 56

2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-metil-piridin-2-iloxi)-2-fluorfenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-233)



Etapa 1 - A una mezcla agitada que contiene 2,6-dicloro-isonicotinonitrilo (224, 0,95 g, 5,49 mmoles), Cs_2CO_3 (1,97 g, 6,04 mmoles) en dimetilacetamida (20 ml) se le añade el (4-cloro-2-fluor-3-hidroxi-fenil)-acetato de etilo (1,20 g, 5,16 mmoles) Se inertiza el matraz con una corriente de argón y se calienta a 100 °C Después de agitar durante 3 h se enfría la mezcla reaccionante a T A y se diluye con EtOAc/hexanos (3 1) Se lava la fase orgánica con una solución saturada de NH_4Cl y una solución de salmuera, se seca ($MgSO_4$) y se concentra con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 20%), obteniéndose 0,78 g (39%) del 226a en forma de sólido blanco

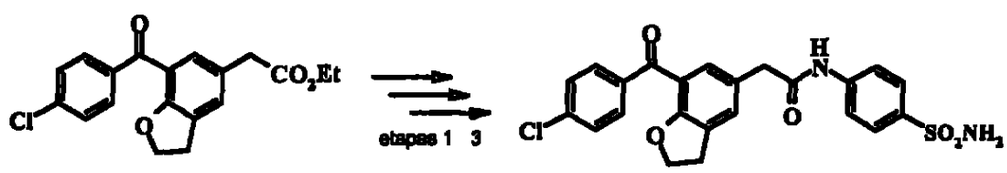
Etapa 2 - Se añade una solución de Me_2Zn (1,58 ml, 3,17 mmoles, 2M en PhMe) a una mezcla (0° C) que contiene el 226a (0,78 g, 2,11 mmoles), $(Ph_3P)_2Pd(II)Cl_2$ (0,15 g, 0,211 mmoles), N,N-dimetiletanolamina (43 ml, 0,422 mmoles), enfriada a 0° C Después de agitar durante 20 min se calienta la mezcla reaccionante a T A y se agita durante 2 h, a

continuación se vierte sobre hielo/solución acuosa saturada de cloruro amónico Se extraen los compuestos orgánicos con EtOAc, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se concentran con vacío Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 0 al 15%), así se obtienen 0,67 g (91%) del compuesto 226b en forma de sólido blanco

Se convierte el fenil-acetato 226b en el I-124 (etapas 2-4) utilizando los procedimientos descritos en las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa final se emplea la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-aminobencenosulfonamida

Ejemplo 57

2-[7-(4-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-241)



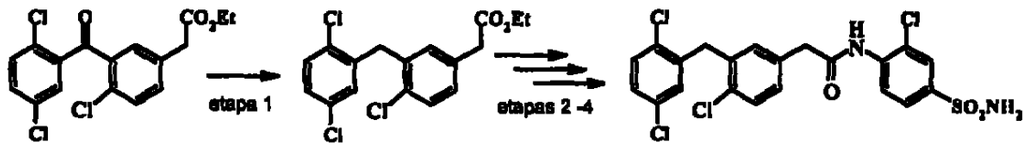
228 I-241

Se obtiene el dihidrobenzofurano 228 del modo descrito por J Dunn y col , J Med Chem 1986, 29 2326 Las etapas 1-3 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, obteniendose el I-241

El compuesto I-240 se obtiene del modo descrito para el I-241, excepto que en la etapa 3 se utiliza la 2-cloro-fenilamina en lugar de la 2-amino-bencenosulfonamida

Ejemplo 58

2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-bencil)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-209)



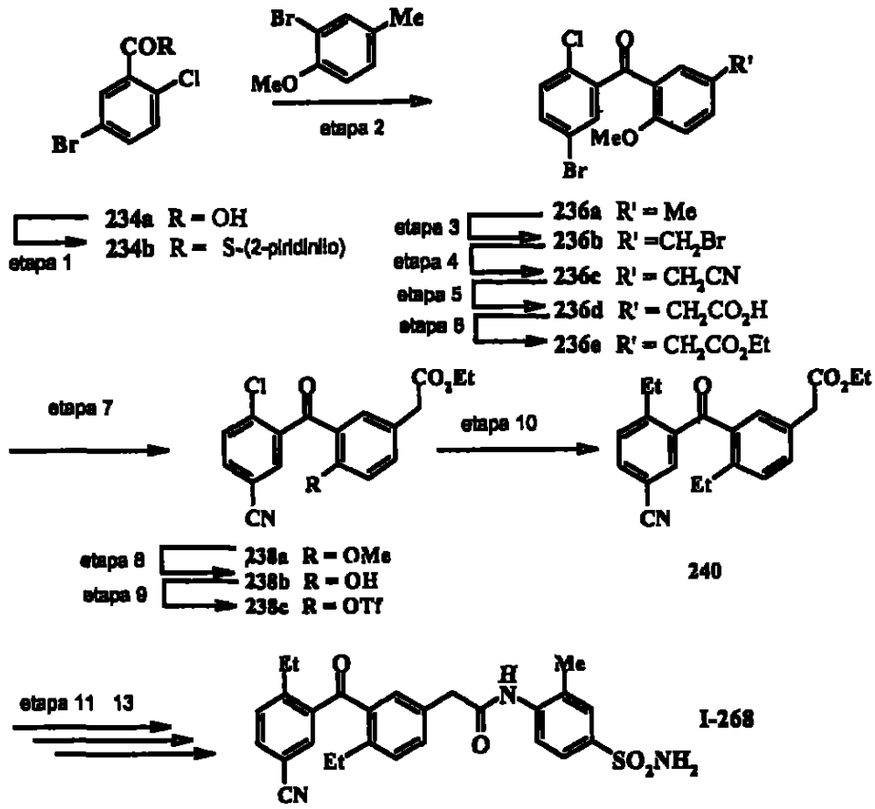
230 232 I 209

Etapa 1 - Se agita a T A durante una noche una solución del 230 (0,521 g, 1,47 mmoles) y trietilsilano (0,64 ml, 3,98 mmoles) en TFA (10 ml) Se diluye la mezcla reaccionante con H_2O (20 ml) y se extrae dos veces con EtOAc Se reúnen los extractos orgánicos, se secan, se filtran y se concentran, obteniéndose el 232

Las etapas 2 - 4 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto que en la etapa final se sustituye la 4-amino-bencenosulfonamida por la 4-amino-3-cloro-bencenosulfonamida, obteniéndose el I-209

Ejemplo 59

2-[3-(5-ciano-2-etil-benzoil)-4-etil-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida (I-268)



Las etapas 1 - 5 se llevan a cabo del modo descrito en las etapas de 1 a 5 del ejemplo 52, excepto que en el presente ejemplo se utiliza el ácido 5-cloro-2-bromo-benzoico en lugar del ácido 3,5-dimetilbenzoico

Etapa 6 - Se calienta a 80° C durante una noche una solución del 236d (6,09 g, 15,9 mmoles), EtOH (75 ml) y con H_2SO_4 Se evapora aproximadamente el 75% del EtOH, se diluye el residuo con H_2O y se extrae dos veces con EtOAc Se reunen los extractos, se lavan con una solución saturada de $NaHCO_3$, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran, obteniéndose 5,54 g del 236e en forma de sólido blanco

Etapa 7 - En un matraz se cargan el 236e (5,54 g, 13,4 mmoles), $Zn(CN)_2$ (1,57 g, 13,4 mmoles), $Pd[P(Ph)_3]_4$ (1,55 g,

13,34 mmoles) y DMF seca (70 ml) y se aplica vacío al matraz y se inertiza con Ar, esta operación se repite tres veces Se calienta la mezcla reaccionante a 80° C durante 1,5 h Se enfría la mezcla reaccionante a T A , se diluye con EtOAc/hexano (300 ml, 1 1) y se extrae dos veces con EtOAc/hexano Se lavan los extractos de EtOAc una vez con H_2O, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran Se purifica el aceite anaranjado resultante por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con un gradiente de EtOAc en hexano (del 20 al 30% de EtOAc), así se obtienen 1,1 g del 238a en forma de sólido blanco

Etapa 8 - A una solucion del 238a (3,1 g, 8,66 mmoles) en DME (40 ml) enfriada a -78° C se le añade por goteo durante 5 min una solución de BBr_3 en DCM (43,3 ml de una solución 1,0 M en DMC, 43,3 mmoles) Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a T A durante 2 h, se vierte sobre hielo Se separa la fase acuosa y se extrae con DCM, se reunen las soluciones de DCM, se lavan con salmuera, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de SiO_2 eluyendo con EtOAc al 20% en hexano, de este modo se obtienen 2,63 g del 238b en forma de sólido blanco

Etapa 9 - La conversión del 238b en el triflato 238c se lleva a cabo del modo descrito en la etapa 1 del ejemplo 6

Etapa 10 - En un matraz se cargan el 238c (1,2 g, 2,52 mmoles), el Pd(dppf) CH_2Cl_2 (0,103 g, 0,126 mmoles) y la TEA (3,4 ml, 3,78 mmoles) Se añade a 0°C el DIBAL-H (75 µl, 0,113 mmoles), se calienta a T A y se añade el Et_2Zn del

modo descrito en la etapa 2 del ejemplo 6, obteniéndose 0,86 g del 240

Las etapas 11-13 se llevan a cabo del modo descrito para las etapas 7-9 del ejemplo 1, excepto que en el presente ejemplo se utiliza la 4-amino-3-metil-bencenosulfonamida en lugar de la 4-amino-bencenosulfonamida, obteniéndose I-268

Ejemplo 60

Ensayo de transcriptasa inversa del VIH determinación de la IC_{50} del inhibidor

El ensayo de la HIV-1 RT se lleva a cabo en placas de 96 hoyos MultiScreen MADVNOB50 de Millipore utilizando enzimas recombinantes purificadas y un cebador/molde del tipo poli(rA)/oligo$(dT)_{16}$ en un volumen total de 50 µl Los componentes del ensayo son 50 mM Tris/HCl, 50 mM NaCl, 1 mM EDTA, 6 mM $MgCl_2$, 5 µM dTTP, 0,15 µCi dTTP-[H^3], 5 µg/ml de poli(rA) prefusionado sobre 2,5 µg/ml de oligo$(dT)_{16}$ y un intervalo de corcentraciones de inhibidor en una concentración final del 10% de DMSO Se inician las reacciones añadiendo 4 nM de HIV-1 RT y, después de una incubación a 37°C durante 30 min, se interrumpen por adición de 50 µl de TCA del 20% enfriado con hielo y se dejan precipitar a 4°C durante 30 min Se recogen los precipitados aplicando vacío a la placa y lavando sucesivamente con 3 x 200 µl de TCA del 10% y 2 x 200 µl de etanol del 70% Finalmente se secan las placas y se realiza el recuento de la reactividad en un aparato Packard TopCounter después de la adición de 25 µl de líquido de centelleo a cada hoyo Las IC_{50} se calculan por la

representación gráfica del % de inhibición frente a los log_{10} de las concentraciones del inhibidor

Ejemplo 61

Ensayo antivírico

Los ensayos antivíricos se llevan a cabo por el método descrito por R E Pauwels y col , J Virol Methods 1988, 20(4) 309-322

Tabla 2		
Compuesto nº	Inhibición de RT IC_{50} (µM)	Ensayo antivírico EC_{50} (µM)
I-138	0,0045	-
I-63	0,0058	-
I-127	0,0059	-
I-179	0,0074	0,0004
I-83	0,0081	0,0009
I-109	0,0136	0,0013
I-180	0,0091	-
I-84	0,014	0,0004
I-140	0,021	0,0004
I-165	0,021	0,0004
I-169	0,027	0,0004

EJEMPLO 61

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos en cuestión para la administración por diversas vías se fabrican del modo descrito en este ejemplo

Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	**% p /p**
ingrediente activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen aprox 100 mg cada una, una capsula contiene aprox la dosis diaria total

Composicion para la administración oral (B)

Ingrediente	**% p /p**
ingrediente activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se mezclan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol A continuación se seca la formulación y se moldea en forma de tabletas (que contienen aprox 20 mg del compuesto activo) con una máquina apropiada para la fabricación de las tabletas

Composición para la administración oral (C)

Ingrediente	**% p /p**
compuesto activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g

propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co)	1,0 g
aromas	0,035 ml
colorantes	0,5 mg
agua destilada, cantidad suf	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	**% p /p**
ingrediente activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suf	hasta isotonía
agua para inyección, hasta	100 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una porción del agua para inyección A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico, con agitación, para convertir la solución en isotónica Se completa el peso de la solución con la restante agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles

Formulación para supositorios (E)

Ingrediente	**% p /p**
ingrediente activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden y se mezclan en un baño de vapor todos los ingredientes a la vez y se vierte la masa fundida en moldes, que contienen 2,5 g de peso total

Formulación tópica (F)

Ingredientes	**gramos**
compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

Se mezclan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan a 60°C con agitación Entonces se añade con agitación vigorosa una cantidad suficiente de agua a 60°C para emulsionar los ingredientes y con una cantidad suficiente de agua se completan los 100 g

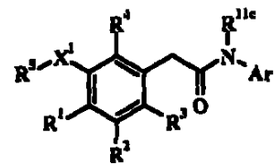
Las características descritas en la descripción precedente o en las reivindicaciones anexas, expresadas en sus formas específicas o en términos de un medio para la ejecución de la función o método o proceso descritos para lograr el resultado apetecido, si fuera apropiado, pueden, a título individual o bien en forma de cualquier combinación de dichas características, utilizarse para la realización de la invención en las diversas formas de la misma

La invención precedente se ha descrito con algun detalle a título ilustrativo y ejemplar, con el fin de darle claridad y hacerla comprensible Es obvio para el experto en la materia que se pueden introducir cambios y modificaciones manteniéndose dentro del alcance de las reivindicaciones anexas Por lo tanto, se da por supuesto que la descripción anterior tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva El alcance de la invención viene, por tanto, determinado no con referencia a la descripción anterior, sino con referencia a las siguientes reivindicaciones anexas, junto con la totalidad de equivalentes contemplados en dichas reivindicaciones

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan a la misma como referencia en su totalidad para cualquier fin en la misma extensión en la que cualquier patente, solicitud de patente o publicación lo denote individualmente

Reivindicaciones

1 Uso de compuestos de la fórmula I



(I)

en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S-, $-CH_2-$ y -C(O)-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, nitro y ciano, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u $-O-CH_2CH_2-$,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, nitro y ciano,

R^5 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-hidroxipiridina, pirimidinilo, indol, pirazinilo y pirrolilo, en el que, dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6},

haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, acilamino, acilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoílo, N-(alquil C_{1-6})-carbamoilo, N,N-di(alquil C_{1-6})-carbamoílo, alquinol, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2N(CH_3)_2$, nitro y ciano, dicho alquilo y dicho cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo, hidroxi, alcoxi, tiol, alquiltio, halógeno, amino, alquilamino, dialquil-amino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilamino,

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí en cada caso entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno, ciano, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, amino-alquilsulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, acilo C_{1-6}, nitro, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, hidroxilo, $-X^2(CH_2)_pS(O)_nNR^8R^9$, $-(CH_2)_pCOOR^{11}$, $-X^2(CH_2)_pNH-C(O)NHR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{8a}R^{9a}$, $X^2(CH_2)_pN-R^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_pCOOR^{10}$, $-X^2(CH_2)_pCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$, o,

un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado

por alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno, aminoacilo C_{1-6}, ciano y $NR^{8b}R^{9b}$,

R^8 y R^9 tomados con independencia entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CHR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} o arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, (ii) R^8 y R^9, juntos, son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_o-$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{8a} y R^{9a} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $C(=O)CO_2R^{11}$ y SO_2R^{10} o (ii), juntos, son $(CH_2)_rSO_2$ o $(CH_2)_2S(O)_p(CH_2)_2$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ o $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es-O- o $-S(O)_n-$,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un numero entero de 4 a 6,

p es un numero entero de 0 a 6,

r es un numero entero de 3 a 4,

s es un número entero de 1 a 2,

u es un numero entero de 2 a 3, y,

y de los hidratos, solvatos y sales de los mismos,

para la fabricacion de un medicamento destinado a tratar una infección de VIH o a prevenir una infección de VIH o a tratar el SIDA o el ARC

2 El uso de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S -, $-CH_2-$ y -C(O)-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, acil-

amino, nitro y ciano, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u -O-CH_2CH_2-,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, nitro y ciano,

R^5 se elige entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, arilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-hidroxipiridina, pirimidinilo, indol, pirazinilo y pirrolilo, en el que, dicho arilo y dicho heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, halógeno, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, acilamino, acilo, (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, carbamoílo, N-(alquil C_{1-6})-carbamoílo, N,N-di(alquil C_{1-6})-carbamoílo, nitro y ciano, dicho alquilo y dicho cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo, hidroxi, alcoxi, tiol, alquiltio, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilamino,

Ar es fenilo opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí en cada caso entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, halo-

alquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno, ciano, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, amino-(alquil C_{1-6})-sulfonilo, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, acilo C_{1-6}, nitro, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, hidroxilo, $-X^2(CH_2)_pS(O)_nNR^8R^9$, $-(CH_2)_pCOOR^{11}$, $-X^2(CH_2)_pNH-C(O)NHR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^{8a}R^{9a}$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S-(O)_2NR^8R^5$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_pCOOR^{10}$, $-X^2(CH_2)_pCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$, o,

un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho anillo heteroarilo esta opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno, aminoacilo C_{1-6} y $NR^{8b}R^{9b}$,

R^8 y R^9 tomados independientemente, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CHR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N-[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, (ii) R^8 y R^9, juntos, son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_6-$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{8a} y R^{9a} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, $C(=O)CO_2R^{11}$ y SO_2R^{10} o (ii), juntos, son $(CH_2)_rSO_2$, $(CH_2)_2S(O)_p(CH_2)_2$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es O- o $-S(O)_n-$,

n es un numero entero de 0 a 2,

o es un número entero de 4 a 6,

p es un número entero de 0 a 6,

r es un número entero de 3 a 4,

s es un número entero de 1 a 2,

u es un número entero de 2 a 3, y

de los hidratos, solvatos y sales de los mismos,

para la fabricacion de un medicamento destinado a tratar una infeccion de VIH o prevenir una infección de VIH o tratar el SIDA o el ARC

3 Uso de los compuestos de la formula I según la reivindicación 1 ó 2, en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S -, $-CH_2-$ y -C(O)-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halógeno, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u $-O-CH_2CH_2-$,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno,

R^5 es arilo o heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, N-hidroxipiridina, pirimidinilo, indol, pirazinilo y pirrolilo, en el que, dicho arilo y dicho heteroarilo están sin sustituir o sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno, $-C\equiv CCH_2OH$, $-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$ y ciano,

Ar es fenilo opcionalmente sustituido de 1 a 3 veces por sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, halógeno, ciano, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, acilo C_{1-6}, nitro, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalcoxi C_{1-6}, hidroxilo, $-X^2(CH_2)_pS(O)_nNR^8R^9$, $-(CH_2)_pCOOR^{11}$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pCONR^8R^9$,

$-SO_2R^{13}$, $-NR^{8a}R^{9a}$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_p-COOR^{10}$, $-X^2(CH_2)_pCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$, o un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho anillo heteroarilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, halógeno, aminoacilo C_{1-6}, ciano y $NR^{8b}R^{9b}$,

R^8 y R^9 tomados independientemente, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CHR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N-[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, (ii) R^8 y R^9, juntos, son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$ o $-(CH_2)_o-$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{8a} y R^{9a} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrogeno, alquilo C_{1-6}, $C(=O)CO_2R^{11}$ y SO_2R^{10} o (ii) juntos son $(CH_2)_rSO_2$ o $(CH_2)_2S(O)_p(CH_2)_2$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es O- o $-S(O)_n-$,

n es un numero entero de 0 a 2,

o es un número entero de 4 a 6,

p es un número entero de 0 a 6,

r es un número entero de 3 a 4,

s es un número entero de 1 a 2,

u es un numero entero de 2 a 3, y

de los hidratos, solvatos y sales de los mismos,

para la fabricacion de un medicamento destinado a tratar una infección de VIH o prevenir una infección de VIH o tratar el SIDA o el ARC

4 Uso de compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que

X^1 se elige entre el grupo formado por -O-, -S -, $-CH_2-$ y -C(O)-,

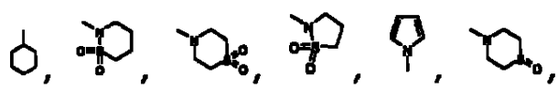
R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, metoxi, cloro y bromo, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u -O-CH_2-CH_2-,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y fluor,

R^5 es fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por metilo, etilo, CHF_2, CF_3, $-CF_2CH_3$ $-OCHF_2$, cloro, bromo, flúor, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2N(CH_3)_2$ y ciano,

o piridinilo, dicho piridinilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por metilo y ciano,

Ar es fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por metilo, etilo, i-propilo,



$-CF_3$, metoxi, cloro, fluor, ciano, hidroxilo, $-SCH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NCH_3CH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CHCH_3OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2$( ), $-SO_2$( ), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2$( ), $-SO_2$( ), $-SO_2$( ), $-SO_2NH$( ), $-SO_2$( ), $-SO_2$( ), $-SO_2NHCOCH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2$( ), $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2Ch_2CH_3$,

$-SO_2NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2-CH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NH-COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$, $-SO_2NHCO($ ), $-SO_2NH($ ), $-SO_2NHCOCH(1\text{-propil})NH_2$, $-SO_2NHCH_2CH_2SCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2OCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$, $-SO_2NHCOCH_2OH$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_2CH_2NH_2$, $-SO_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2CN$, $-SO_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O(CH_2)_3SO_2NH_2$, $-OCH_2COOH$, $-OCH_2COOCH_3$, $-OCH_2CN$, $-OCH_2CHOHCH_2OH$, $-OCH_2CH_2CHOHCH_2OH$, $-SCH_2COOCH_3$ $-COOCH_3$, $-COOH$, $-COCH_2($ ), $-COCH_2($ ), $-CH_2COOCH_3$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2COOCH_3$, $CH_2CH_2CH_2COOCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCOOCH_2CH_3$, $-NHSO_2CH_3$ y $-NCH_3SO_2CH_3$, o un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, pirazolilo y triazolilo, dicho heteroarilo esta sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por metilo, metoxi, $-SCH_3$ y $-NHCOOCH_3$,

R^{11c} es hidrógeno o metilo, y

de los hidratos, solvatos y sales de los mismos

5 Uso de un compuesto de la fórmula I segun la reivindicación 1, dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciaro-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-2-fluor-3-(2,3,5-tricloro-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-dibromo-2-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

280

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-metil-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-cianometoxi-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetil-amino}-benzoato de metilo,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-[(piridina-3-carbonil)-sulfamoil]-fenil)-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-acetamida,

2-(4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil)-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-(4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil)-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-(4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil)-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-metil-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

acido 3-cloro-4-{2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetilamino}-benzoico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-N-metil-acetamida,

N-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-c_ano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(3-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(4-hidroxi-ciclohexilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 3-(4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-bencenosulfonil)-propiónico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-4-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(2-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-metilsulfanil-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(3-metilsulfanil-propilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(2-ciano-etanosulfonil)-2-metil-fenil]-acetamida,

N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-[4-(butiril-metil-sulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

290

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[7-(3,5-dicloro-fenoxi)-benzofuran-5-il]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-acetamida,

acido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-bencenosulfonil)-acético,

N-[4-(3-amino-propionilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

N-[4-(2-amino-etanosulfonil)-2-metil-fenil]-2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-metoxi-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sodica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-hidroxi-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(3-hidroxi-propano-1-sulforil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-fenil}-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-acetil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido trifluoracético,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(3-metoxi-propionilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

292

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-cloro-4-[(2-metoxi-acetil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-cloro-4-[(3-metoxi-propionil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-pentanoilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(3-metil-butirilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-dietilamino-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(4-metil-pentanoilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-morfolin-4-il-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

N-(4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetil-amino}-3-metil-fenil)-oxalamato de etilo,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-{4-[(3-amino-propionil)-metil-sulfamoil]-2-cloro-fenil}-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 4-(3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetilamino}-bencenosulfonilamino)-4-oxo-butírico,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-N-fenil-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-pirrol-1-il-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-fluor-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-metoxi-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-isopropil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-o-tolil-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-etil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2,3-dimetil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metoxi-2-metil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-ciclohexil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-ciano-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-trifluormetil-fenil)-acetamida,

2-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-4,5-dimetoxi-benzoato de metilo,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-fenil-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-fenil-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-bencil)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-fenil-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-fenil-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metil-3-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(3-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenoxi)-acetato de metilo,

3-(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenil)-propionato de metilo,

(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenilsulfanil)-acetato de metilo,

4-(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenil)-butirato de metilo,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-fluor-5-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

(4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-fenil)-acetato de metilo,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-ciano-fenil)-acetamida,

4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetilamino}-benzoato de metilo,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-hidroxi-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-metil-piridin-3-il)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(3-metil-piridin-2-il)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-acetamida,

N-(6-acetilamino-4-metil-piridin-3-il)-2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(6-metoxi-2-metil-piridin-3-il)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-5-metilsulfanil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-dicloro-benzoil)-5-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3,5-dicloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-fenoxi)-acético,

(3-cloro-4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-fenil)-acetato de metilo,

ácido (3-cloro-4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-fenil)-acético,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-metanosulfonilamino-2-metil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-2-metil-fenil]-acetamida,

4-{2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetilamino}-3-metil-benzamida,

2-[7-(4-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[7-(4-cloro-benzoil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-il]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenilsulfanil)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenilsulfanil)-4-cloro-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenilsulfanil)-4-cloro-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzoil)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-N-fenil-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzoil)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzoil)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(4-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-benzoil)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-ciano-2-metil-benzoil)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-ciano-2-metil-benzoil)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(5-ciano-2-metil-benzoil)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(5-ciano-2-etil-benzoil)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3,5-dicloro-benzoil)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida, c

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica

6 Uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sodica,

N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

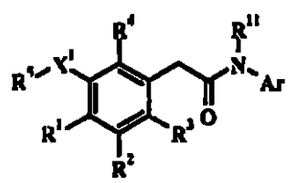
2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida, o,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-propionil-sulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica

7 Un compuesto segun la fórmula Ia



(Ia)

en la que

X^1 es -O-,

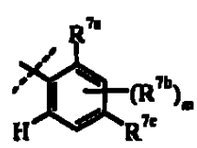
R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, amino-

acilo, nitro y ciano, o, (ii) R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u -O-CH_2CH_2- con la condición de que R^1 no sea hidrógeno,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, nitro y ciano,

R^5 es arilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -C≡CCH_2OH, -C≡CCH_2NMe_2, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, halógeno, nitro y ciano, dicho alquilo y dicho cicloalquilo estan opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo, hidroxi, alcoxi, tiol, alquiltio, halógero, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilamino,

Ar es un anillo fenilo sustituido según la fórmula IIa con la condición de que R^{7a} y R^{7c} no sean ambos hidrógeno o si R^{7c} es hidrógeno, entonces R^{7a} es cloro



IIa

R^{7a} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno y ciano,

R^{7b} se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, $SO_2NR^{11a}R^{11b}$, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6})amino, aminoacilo, acilo, $CONR^8R^9$, nitro, ciano, heteroalcoxi C_{1-6}, $-X^2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNH-S(O)_2NR^8R^9$ y $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$,

R^{7c} se elige entre el grupo formado por heteroalcoxi C_{1-6}, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2CH_2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $X^6(CH_2)_vCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$,

R^8 y R^9 tomados independientemente entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrogeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)C-R^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo esta opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o,

juntos son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_o-$ o $(CH_2)_rS(O)_n$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a} y R^{11b} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-10}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_sOR^{11}$, o $-CH_2-CH(OH)CH_3$, $-CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es -O- o $-S(O)_n-$,

m es un número entero de 0 a 2,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un numero entero de 4 a 6,

p es un numero entero de 0 a 6,

r es un numero entero de 3 a 4,

s es un número entero de 1 a 2,

u es un número entero de 2 a 3,

v es un numero entero de 2 a 6, y

los hidratos, solvatos y sales de adición de ácido o sales de la base conjugada del mismo

8 Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 7, en la que

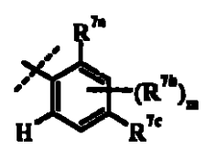
X^1 es -O-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halógeno, o R^1 y R^2 , juntos, son -O-CH=CH-, con la condición de que R^1 no sea hidrógeno,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halógeno,

R^5 es arilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2NMe_2$, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano y halógeno,

Ar es un anillo fenilo sustituido segun la formula IIa con la condición de que R^{7a} y R^{7c} no sean ambos hidrógeno o si R^{7c} es hidrógeno, entonces R^{7a} es cloro



IIa

R^{7a} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno y ciano,

R^{7b} se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6},

alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, $SO_2NR^{11a}R^{11b}$, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-6}, dialquilamino C_{1-6}, aminoacilo, acilo, $CONR^8R^9$, nitro, ciano, heteroalcoxi C_{1-6}, $-X^2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNH-S(O)_2NR^8R^9$ y $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$,

R^{7c} se elige entre el grupo formado por heteroalcoxi C_{1-6}, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2CH_2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $X^6(CH_2)_vCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$,

R^8 y R^9 con independencia entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, juntos son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_o-$ o $(CH_2)_rS(O)_n$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a} y R^{11b} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-10}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)-CH_3$, $-CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_r-$ o NR^{11},

X^6 es -O- o $-S(O)_r-$,

m es un numero entero de 0 a 2,

n es un número entero de 0 a 2,

o es un numero entero de 4 a 6,

p es un numero entero de 0 a 6,

r es un numero entero de 3 a 4,

s es un número entero de 1 a 2,

u es un numero entero de 2 a 3,

v es un numero entero de 2 a 6, y,

hidratos, solvatos y sales de adición de ácido o sales de la base conjugada de los mismos

9 Un compuesto de la fórmula Ia segun la reivindicación 8, en la que

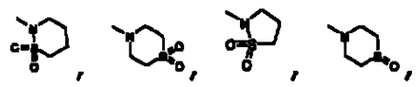
X^1 es -O-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, metoxi, cloro y bromo, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH-,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y fluor,

R^5 es fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por metilo, etilo, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$, cloro, bromo, flúor, $-C\equiv C-CH_2OH$, $-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$ y ciano,

Ar es fenilo, en el que dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por metilo,



$-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NCH_3CH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CHCH_3OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2$(), $-SO_2NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-SO_2$(), $-SO_2$(), $-SO_2$(), $-SO_2$(), $-SO_2NH$(), $-SO_2$(), $-SO_2NHCOCH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCO-CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-SO_2NHCO-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$, $-SO_2NHCO$(), $-SO_2NH$(), $-SO_2NHCOCH$(i-propil)NH_2, $-SO_2NHCH_2CH_2SCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_3$, $-SO_2NCH_3CO-CH_2OCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2NHCOCH_2OH$, $-SO_2NHCOCH_2-CH_2COOH$, $-SO_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2NH_2$, $-SO_2CH_2CH_2CN$, $-SO_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O(CH_2)_3SO_2NH_2$, $-OCH_2CN$,

$-OCH_2CHOHCH_2OH$, $-OCH_2CH_2CHOHCH_2OH$, $-COOCH_3$, $-COOH$, $-COCH_2($  $)$, $-COCH_2($  $)$, $-N(CH_3)_2$ y $-NHCOCOOCH_2CH_3$,

R^{11} es hidrógeno o metilo, y

los hidratos, solvatos y sales del mismo

10 Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 7, dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-2-fluor-3-(2,3,5-tricloro-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-dibromo-2-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-c_ano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-c_ano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-metil-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-cianometoxi-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetil-amino}-benzoato de metilo,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-metil-4-[(piridina-3-carbonil)-sulfamoil]-fenil}-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-metil-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 3-cloro-4-{2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetilamino}-benzoico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-N-metil-acetamida,

N-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluor-metil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(3-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(4-hidroxi-ciclohexilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-metil-piridin-2-iloxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 3-(4-(2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino)-3-metil-bencenosulfonil)-propiónico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-4-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(2-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-metilsulfanil-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(3-metilsulfanil-propilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(2-ciano-etanosulfonil)-2-metil-fenil]-acetamida,

N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-[4-(butiril-metil-sulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[7-(3,5-dicloro-fenoxi)-benzofuran-5-il]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-acetamida,

ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-bencenosulfonil)-acético,

N-[4-(3-amino-propionilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

N-[4-(2-amino-etanosulfonil)-2-metil-fenil]-2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-metoxi-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sodica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-hidroxi-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(3-hidroxi-propano-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-fenil}-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-acetil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido trifluoracetico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(3-metoxi-propionilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-cloro-4-[(2-metoxi-acetil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-cloro-4-[(3-metoxi-propionil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

321

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-pentanoilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(3-metil-butirilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-dietilamino-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(4-metil-pentanoilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-morfolin-4-il-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

N-(4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetil-amino}-3-metil-fenil)-oxalamato de etilo,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-{4-[(3-amino-propionil)-metil-sulfamoil]-2-cloro-fenil}-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 4-(3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetilamino}-bencenosulfonilamino)-4-oxo-butírico,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida, o

2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-N-fenil-acetamida

11 Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 9, dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sodica,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida, y

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica

12 Un compuesto de la fórmula Ia según una cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 11 para el uso como medicamento

13 Uso del compuesto de la fórmula Ia según una cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodefiencia humana (VIH)

14 Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y un excipiente farmacéutico inerte

15 Una composición farmacéutica según la reivindicación 14 para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

16 La invención tal como se ha descrito anteriormente

322

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA**, documento escrito en inglés (firmas. varias)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (F HOFFMANN-LA ROCHE AG), documentos también escritos en inglés

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 14 de diciembre de 2004
(firma P Swain)
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 19 días del mes de septiembre de 2006

Gerhard Alexander Forster Moreno
CC No 79 392 484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

- - 0 - -

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País *Estados Unidos de América*

Este documento público

2 ha sido firmado por P Swain

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

326

323

3 actuando en su condición de Funcionario Certificador

4 está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas

Certificado

5 en Washington, D C

6 el tres de enero de 2005

7 por el *Funcionario Certificador Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8 No 05007395-5

9 Sello/Estampilla

Sello redondo oficial en altorrelieve Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10 Firma

(fdo) llegible

Sonya N Johnson

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

COTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INHERENTES

Gerhard Forster

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 SEP 21 A 10:59

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D C

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

324

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

14 de diciembre de 2004

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL

3 de septiembre de 2004

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

(fdo) ilegible

P Swain

Funcionario certificador, con sello redondo oficial Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

FORMA DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES SOLAMENTE

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Registradas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

1 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que traspasa(n)

1 James Patrick DUNN

2 Donald Roy HIRSCHFELD

3 Tania SILVA

4 Hant VORA

2 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n)

ROCHE PALO ALTO LLC

3431 HILLVIEW AVENUE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3 Naturaleza del traspaso (x) CESIÓN

Fecha de Otorgamiento de la Cesión

11 de agosto de 2004

4 Solicitud número(s) o patente número(s) Número de Agenda del Abogado

R0217A-PRO

A Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s)

Serial de los EEUU No 60/565,116, presentada el 23 de abril de 2004

5 Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia con respecto al documento

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

326

Nombre Grant D Green

ROCHE PALO ALTO LLC

Departamento Legal de Patentes, M/S A2-250

3431 Hillview Avenue

Palo Alto, California 94304

6 Número total de solicitudes y patentes involucradas

UNA

7 Tasa total (37 CFR 3 41) $ 40.00

[X] Autorizado que sea cargado a la cuenta de ahorros

8 Cuenta de Ahorros Número 18-1700

NO USE ESTE ESPACIO

9 Declaración y firma

A mi mejor leal saber y entender, la información antecedente es cierta y correcta y cualquier copia adjunta es una fiel copia del documento original

Brian L Buckwalter, Reg No 46 585	(fdo) ilegible	1/2/2004
Nombre de la Persona Firmante	Firma	Fecha

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

330

Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento [5]

FAX DE RETORNO (650) 855-5322

125723v1

700112159 PATENTE

CARRETE 015104 CUADRO 0358

CESIÓN I

EN TANTO QUE, Nosotros, **James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva y Harit Vora**, ("Cedentes") teniendo las direcciones respectivas indicadas más abajo, hemos inventado cierta materia titulada

"INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA" (la "Invención"), descrita en la solicitud de Patente de los Estados Unidos, **Serial de los EEUU No 60/565,116, presentada el 23 de abril de 2004**, para Patente de Privilegio de los Estados Unidos de América (la "Solicitud"),

Y EN TANTO QUE, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), una sociedad de Delaware, Estados Unidos de América, teniendo un domicilio en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, desea perfeccionar su derecho a la

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

331

Invención y sobre la(s) Patente(s) de Privilegio a ser obtenida(s) para esto de los Estados Unidos de Aménica y todos los países extranjeros a éstos,

AHORA, POR TANTO, a cambio de *una retribución buena y valorable*, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por este medio, los Cedentes le reconocen a Roche interés en la Invención y por la presente ceden a Roche para los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a éstos todos sus derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos conforme a la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, sobre la Invención, como está descrita y reivindicada en la solicitud de patente, o en cualquier(a) solicitud(es) subsiguiente(s) presentada(s) conforme a 35 U S C § 111(a), reivindicando el beneficio de dicha Solicitud conforme a 35 U S C § 119(e) ó 35 U S C § 120 ó en cualquier continuación, continuación en parte, solicitud de proceso continuado, divisional, sustituta, re-emisión, re-examen o extensión de ésta y cualquier equivalente legal de ésta en un país extranjero a los Estados Unidos de América, la Invención, solicitud y Patente(s) de Privilegio a ser de propiedad de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, *al final completo del término para el cual haya(n)* sido concedida(s) dicha(s) Patente(s) de Privilegio

Los Cedentes acuerdan por la presente que tienen el pleno derecho de transmitir todo el interés cedido en la presente y que no han celebrado ni celebrarán ningún acuerdo en conflicto con esto

BERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

Serial No 60/565,116

PATENTE

CARRETE 015104 CUADRO 0359

CESIÓN I

Los Cedentes acuerdan adicionalmente otorgar y entregar a solicitud y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para llevar a cabo esta cesión y perfeccionar el título sobre la Invención, Solicitud y Patente(s) de Privilegio y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindiquen prioridad sobre esto

Los Cedentes acuerdan adicionalmente cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y otorgar todos los documentos legales necesarios o deseables para Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y hacer cumplir la protección de la patente de la Invención en todos los países, a condición de que Roche le reembolse a los Cedentes cualesquiera gastos incurridos para esto por parte de los Cedentes

BERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

333

330

Esta cesión es eficaz desde la anterior entre la fecha de otorgamiento de este documento o la fecha de presentación concedida por la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos a la Solicitud, como se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud

He leído y entendido este documento de Cesión para dicha Solicitud y estoy de acuerdo con éste, como se indica por mi firma como se expone más abajo

Firma (fdo) ilegible Fecha 8/11/04

James Patrick Dunn

270 Portola Court, Los Altos, CA 94022, EEUU de A

Firma (fdo) *Donald Roy Hirschfeld* Fecha 8/11/04

Donald Roy Hirschfeld

62 Dalma Drive, Mountain View, CA 94041, EEUU de A

Firma (fdo) *Tania Silva* Fecha 8/11/04

Tania Silva

771 Privet Court, Sunnyvale, CA 94086, EEUU de A

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

Serial No 60/565,116

PATENTE

CARRETE 015104 CUADRO 0360

He leído y entendido este documento de Cesión para dicha Solicitud y estoy de acuerdo con éste, como se indica por mi firma como se expone más abajo

Firma (fdo) ilegible Fecha 8/11/04

Hant Vora

234 Escuela Avenue, Apt #2, Mountain View, CA 940440, EEUU de A

Serial No 60/565,116

PATENTE

CARRETE 015104 CUADRO 0361

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS PROPÓSITOS

Estado de California) ss

Condado de Santa Clara)

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

El 11 de agosto de 2004 ante mí, Barbara Nolan, Notaria Publica, comparecieron personalmente James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld Tania Silva y Hant Vora, quienes me probaron, sobre la base de evidencia satisfactoria, ser las persona cuyos nombres aparecen suscritos en el instrumento adjunto y reconocieron ante mí que ellos otorgaron el mismo en sus condiciones autorizadas y que mediante sus firmas en el instrumento las personas o la entidad en cuyo nombre actuaron las personas, otorgaron el instrumento

EN FE DE LO CUAL firmo y coloco mi sello oficial

(fdo) *Barbara Nolan*, con aposición de su Sello oficial (con escudo)

BARBARA NOLAN

Nombramiento # 1403433

Notaria Pública – California

Condado de San Mateo

Mi Nombramiento Vence el 28 de Marzo de 2007

OPCIONAL

Si bien esta sección de información opcional no es requerida por la ley, puede probar ser muy útil para las personas que confían en este documento y podría prevenir el retiro y vuelta a anexar de esta forma a otro documento

Descripción del Documento Adjunto

Título o tipo de documento Cesión I (a Roche Palo Alto LLC) R0217A-PRO)

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
P.J. F.5

332

Fecha del documento 11 de agosto de 2004 Número de páginas -3-

Firmante(s) diferente(s) del (de los) mencionado(s) arriba

Condición Afirmada por el Signatario

XX Individuos

El Signatario Está Representando

PATENTE

REGISTRADO 09/03/2004 **CARRETE 015104 CUADRO 0362**

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjus. 1'9"

334

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document
2 has been signed by P Swain

3 acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington, D C

6 the third of January, 2005

7 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*

8 No 05007395-5

9 Seal/Stamp

10 Signature

Sonya N Johnson

21557
Celonka
Assign-I
335

A 1260642

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

December 14, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON September 03, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. Swain

P SWAIN
Certifying Officer

389

Form PTO-1595
1-5-92

RECORDATI N FORM COVER SHEET
PATENTS NLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof

1 Name and address of conveying party(ies).

1 James Patrick DUNN
2 Donald Roy HIRSCHFELD
3 Tania SILVA
4 Hari VORA

2 Name and address of receiving party(ies)

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3 Nature of conveyance [X] ASSIGNMENT
Execution Date of Assignment:
August 11, 2004

4. Application number(s) or patent number(s):
A. Patent Application No.(s)
U S Serial No. 60/565,116 filed April 23, 2004

Attorney Docket No. R0217A-PRO
B Patent No.(s)

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name: Grant D Green
ROCHE PALO ALTO LLC
Patent Law Department M/S A2-250
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6 Total number of applications and patents involved

ONE

7 Total fee (37 CFR 3.41)... . . . $ 40.00
[ ] Enclosed
[X] Authorized to be charged to deposit account

8 Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian L. Buckwalter — Reg. No. 46,585 — [signature] — 9/2/2004
Name of Person Signing — Signature — Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [5]

RETURN FAX (650) 855-5322

125723v1

700112159

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva, and Harit Vora ("Assignors), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,
"NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS" (the "Invention"), described in patent application U S. Serial No. 60/565,116, filed April 23, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application"),

AND WHEREAS, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 , desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto,

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in the Application, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U S C §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U S C §119(e), or 35 U S C §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America, the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith

338

ASSIGNMENT I

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Roche reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to the Application, as indicated in the Filing Receipt for said Application

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below

Signature James Patrick Dunn Date 8/11/04
James Patrick Dunn
270 Portola Court, Los Altos, CA 94022, U S A.

Signature Donald Roy Hirschfeld Date 8/11/04
Donald Roy Hirschfeld
62 Delma Drive, Mountain View, CA 94041, U S.A

Signature Tania Silva Date 8/11/04
Tania Silva
771 Privet Court, Sunnyvale, CA 94086, U S.A.

Case No. R0217A-Pro
Serial No. 60/565,116
PATENT
REEL 015104 FRAME 0360

342

339

ASSIGNMENT 1

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below

Signature _____ Date 08/11/2004

Harit Vora
234 Escuela Avenue, Apt #2, Mountain View, CA 94040, U S.A

Case No R0217A-Pro
Serial No. 60/565,116
PATENT

343

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of Santa Clara } ss

On August 11, 2004 (Date), before me Barbara Nolan, Notary Public (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),

personally appeared James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva and Harit Vora (Name(s) of Signer(s))

[ ] personally known to me
[XX] proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted executed the instrument

WITNESS my hand and official seal

BARBARA NOLAN
Commission # 1453453
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Mar 30, 2007

Place Notary Seal Above

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document
Title or Type of Document Assignment I (to Roche Palo Alto LLC) R0217A-PSO

Document Date August 11, 2004 Number of Pages -3-

Signer(s) Other Than Named Above.

Capacity(ies) Claimed by Signer
Signer's Name:
[XX] Individual
[ ] Corporate Officer Title(s)
[ ] Partner — [ ] Limited [ ] General
[ ] Attorney in Fact
[ ] Trustee
[ ] Guardian or Conservator
[ ] Other

Signer Is Representing

Top of thumb here

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA**, documento escrito en inglés (firmas varias)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (F HOFFMANN-LA ROCHE AG), documentos también escritos en inglés

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 14 de diciembre de 2004
(firma P Swain)
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 20 días del mes de septiembre de 2006

Gerhard Alexander Forster Moreno
C C No 79 392 484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

- - 0 - -

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País *Estados Unidos de América*

Este documento publico

2 ha sido firmado por P Swain

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

342

3 actuando en su condición de Funcionario Certificador

4 está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas

Certificado

5 en Washington, D C

6 el tres de enero de 2005

7 por el *Funcionario Certificador Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8 No 05007395-8

9 Sello/Estampilla

Sello redondo oficial en altorrelieve Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10 Firma

(fdo) ilegible

Sonya N Johnson

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
14 19 Forster
COTEJA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2006 SEP 21 A 10 00
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA

--0--

GERRARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

342

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

14 de diciembre de 2004

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL

3 de septiembre de 2004

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

(fdo) ilegible

P Swain

Funcionario certificador, con sello redondo oficial Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

FORMA DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES SOLAMENTE

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Registradas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

1 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que traspasa(n)

1 James Patrick DUNN

2 Donald Roy HIRSCHFELD

3 Tania SILVA

4 Harit VORA

2 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n)

ROCHE PALO ALTO LLC

3431 HILLVIEW AVENUE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3 Naturaleza del traspaso (x) CESIÓN

Fecha de Otorgamiento de la Cesión

11 de agosto de 2004

4 Solicitud número(s) o patente número(s) Número de Agenda del Abogado

R0219A-PRO

A Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s)

Serial de los EEUU No 60/565,117, presentada el 23 de abril de 2004

5 Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia con respecto al documento

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 9622
Ministerio 1996

344

Nombre Grant D Green

ROCHE PALO ALTO LLC

Departamento Legal de Patentes, M/S A2-250

3431 Hillview Avenue

Palo Alto, California 94304

6 Número total de solicitudes y patentes involucradas

UNA

7 Tasa total (37 CFR 3 41) $ 40.00

[X] Autorizado que sea cargado a la cuenta de ahorros

8 Cuenta de Ahorros Número 18-1700

NO USE ESTE ESPACIO

9 Declaración y firma

A mi mejor leal saber y entender, la información antecedente es cierta y correcta y cualquier copia adjunta es una fiel copia del documento original

Brian L Buckwalter, Reg No 46 585	(fdo) ilegible	9/2/2004
Nombre de la Persona Firmante	Firma	Fecha

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución Ec 0622
Minjusticia 1996

346

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento [5]

FAX DE RETORNO (650) 855-5322

125724v1

700112220 PATENTE

CARRETE. 015104 CUADRO 0776

CESIÓN I

EN TANTO QUE, Nosotros, **James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva y Harit Vora**, ("Cedentes") teniendo las direcciones respectivas indicadas más abajo, hemos inventado cierta materia titulada, **"INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA"** (la "Invención"), descrita en la solicitud de Patente de los Estados Unidos, **Serial de los EEUU No 60/565,117, presentada el 23 de abril de 2004**, para Patente de Privilegio de los Estados Unidos de América (la "Solicitud"),

Y EN TANTO QUE, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), una sociedad de Delaware, Estados Unidos de América, teniendo un domicilio en 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304, desea perfeccionar su derecho a la

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución Ro 0622
Minjusticia 1998

351

invención y sobre la(s) Patente(s) de Privilegio a ser obtenida(s) para esto de los Estados Unidos de América y todos los países extranjeros a éstos,

AHORA, POR TANTO, a cambio de una retribución buena y valorable, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por este medio, los Cedentes le reconocen a Roche interés en la invención y por la presente ceden a Roche para los Estados Unidos de Américca y todos los países extranjeros a éstos todos sus derechos, título e interés, incluyendo todos los derechos conforme a la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, sobre la invención, como está descrita y reivindicada en la solicitud de patente, o en cualquier(a) solicitud(es) subsiguiente(s) presentada(s) conforme a 35 U S C § 111(a), reivindicando el beneficio de dicha Solicitud conforme a 35 U S C § 119(e) ó 35 U S C § 120 ó en cualquier continuación, continuación en parte, solicitud de proceso continuado, divisional, sustituta, re-emisión, re-examen o extensión de ésta y cualquier equivalente legal de ésta en un país extranjero a los Estados Unidos de Américca, la invención, solicitud y Patente(s) de Privilegio a ser de propiedad de Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, al final completo del término para el cual haya(n) sido concedida(s) dicha(s) Patente(s) de Privilegio

Los Cedentes acuerdan por la presente que tienen el pleno derecho de transmitir todo el interés cedido en la presente y que no han celebrado ni celebrarán ningún acuerdo en conflicto con esto

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

Serial No 60/565,117

PATENTE

CARRETE 015104 CUADRO 0777

CESIÓN I

Los Cedentes acuerdan adicionalmente otorgar y entregar a solicitud y sin demora indebida, a Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los documentos legales necesarios o deseables para llevar a cabo esta cesión y perfeccionar el título sobre la invención, Solicitud y Patente(s) de Privilegio y todas las patentes y solicitudes extranjeras que reivindiquen prioridad sobre esto

Los Cedentes acuerdan adicionalmente cooperar y participar en cualquier procedimiento administrativo o legal y otorgar todos los documentos legales necesarios o deseables para Roche, sus sucesores, cesionarios y representantes legales para obtener, mantener y hacer cumplir la protección de la patente de la invención en todos los países, a condición de que Roche le reembolse a los Cedentes cualesquiera gastos incurridos para esto por parte de los Cedentes

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0023
Minjusticia

353

Esta cesión es eficaz desde la anterior entre la fecha de otorgamiento de este documento o la fecha de presentación concedida por la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos a la Solicitud, como se indica en el Recibo de Presentación para dicha Solicitud

He leído y entendido este documento de Cesión para dicha Solicitud y estoy de acuerdo con éste, como se indica por mi firma como se expone más abajo

Firma (fdo) ilegible Fecha 8/11/04

James Patrick Dunn

270 Portola Court, Los Altos, CA 94022, EEUU de A

Firma (fdo) *Donald Roy Hirschfeld* Fecha 8/11/04

Donald Roy Hirschfeld

62 Dalma Drive, Mountain View, CA 94041, EEUU de A

Firma (fdo) *Tania Silva* Fecha 8/11/04

Tania Silva

771 Privet Court, Sunnyvale, CA 94086, EEUU de A

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

350

Serial No 60/565,117

PATENTE

CARRETE 015104 CUADRO 0778

He leído y entendido este documento de Cesión para dicha Solicitud y estoy de acuerdo con éste, como se indica por mi firma como se expone más abajo

Firma (fdo) ilegible Fecha 8/11/04

Harit Vora

234 Escuela Avenue, Apt #2, Mountain View, CA 940440, EEUU de A

Documento No 125465v1 Página 3 de 3 Caso No R0219A-Pro

Serial No 60/565,117

PATENTE

CARRETE 015104 CUADRO 0779

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS PROPÓSITOS

Estado de California) ss

Condado de Santa Clara)

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

350

El 11 de agosto de 2004 ante mí, Barbara Nolan, Notaria Pública, comparecieron personalmente James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld Tania Silva y Harit Vora, quienes me probaron, sobre la base de evidencia satisfactoria, ser las persona cuyos nombres aparecen suscritos en el instrumento adjunto y reconocieron ante mí que ellos otorgaron el mismo en sus condiciones autorizadas y que mediante sus firmas en el instrumento las personas o la entidad en cuyo nombre actuaron las personas, otorgaron el instrumento

EN FE DE LO CUAL firmo y coloco mi sello oficial

(fdo) *Barbara Nolan*, con aposición de su Sello oficial (con escudo)

BARBARA NOLAN

Nombramiento # 1403433

Notaria Pública – California

Condado de San Mateo

Mi Nombramiento Vence el 28 de Marzo de 2007

OPCIONAL

Si bien esta sección de información opcional no es requerida por la ley, puede probar ser muy útil para las personas que confían en este documento y podría prevenir el retiro y vuelta a anexar de esta forma a otro documento

Descripción del Documento Adjunto

Título o tipo de documento Cesión I (a Roche Palo Alto LLC) R0219A-PRO)

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

352

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

353

El 11 de agosto de 2004 ante mi Barbara Nolan Notaria Publica comparecieron personalmente James Patrick Dunn Donald Roy Hirschfeld Tania Silva y Harit Vora quienes me probaron sobre la base de evidencia satisfactoria ser las persona cuyos nombres aparecen suscritos en el instrumento adjunto y reconocieron ante mi que ellos otorgaron el mismo en sus condiciones autorizadas y que mediante sus firmas en el instrumento las personas o la entidad en cuyo nombre actuaron las personas, otorgaron el instrumento

EN FE DE LO CUAL firmo y coloco mi sello oficial

(fdo) *Barbara Nolan* con aposicion de su Sello oficial (con escudo)

BARBARA NOLAN

Nombramiento # 1403433

Notaria Publica – California

Condado de San Mateo

Mi Nombramiento Vence el 28 de Marzo de 2007

OPCIONAL

Si bien esta sección de información opcional no es requerida por la ley puede probar ser muy util para las personas que confian en este documento y podria prevenir el retiro y vuelta a anexar de esta forma a otro documento

Descripción del Documento Adjunto

Titulo o tipo de documento Cesión I (a Roche Palo Alto LLC) R0219A-PRO)

353

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document
2 has been signed by P Swain

3 acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington, D C

6 the third of January, 2005

7 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*

8 No 05007395-8

9 Seal/Stamp

10 Signature

Sonya N Johnson

358

22561
(Columbia
Assign I
354

A 1266621

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

December 14, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON September 03, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

355

Form PTO-1595
1-5-92

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks. Please record the attached original documents or copy thereof.

1 Name and address of conveying party(ies):

1 James Patrick DUNN
2. Donald Roy HIRSCHFELD
3 Tania SILVA
4 Hart VORA

2. Name and address of receiving party(ies):

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

3. Nature of conveyance [X] ASSIGNMENT
Execution Date of Assignment:
August 11, 2004

4 Application number(s) or patent number(s):
A. Patent Application No.(s)
U S. Serial No 60/565,117 filed April 23, 2004

Attorney Docket No. R0219A-PRO
B Patent No.(s)

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name: Grant D Green
ROCHE PALO ALTO LLC
Patent Law Department M/S A2-250
3431 Hillview Avenue
Palo Alto, California 94304

6 Total number of applications and patents involved

ONE

7 Total fee (37 CFR 3.41) - $ 40.00
[ ] Enclosed
[X] Authorized to be charged to deposit account

8 Deposit Account Number 19-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature.
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian L. Buckwalter Reg. No. 46,595 9/2/04
Name of Person Signing Signature Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: [5]

RETURN FAX (650) 855-5322

125724v1

700112220

360

ASSIGNMENT I

WHEREAS, We, James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva, and Harit Vora ("Assignors), having the respective addresses indicated below, have invented certain subject matter entitled,
"N N-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS" (the "Invention"), described in patent application U S Serial No 60/565,117, filed April 23, 2004, for Letters Patent of the United States of America (the "Application");

AND WHEREAS, ROCHE PALO ALTO LLC ("Roche"), a company of Delaware, having an address at 3431 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 , desires to perfect its right to the Invention and in the Letters Patent(s) to be obtained therefor from the United States of America and all countries foreign thereto;

NOW, THEREFORE, in exchange for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, Assignors acknowledge Roche's interest in the Invention and hereby assign to Roche for the United States of America and all countries foreign thereto all our rights, title and interest, including all rights under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, in the Invention, as described and claimed in the Application, or in any subsequent patent application(s) filed under 35 U S C §111(a), claiming benefit of said Application under 35 U S C §119(e), or 35 U S C §120, or in any continuation, continuation-in-part, continued prosecution application, divisional, substitute, reissue, reexamination or extension thereof and any legal equivalent thereof in a country foreign to the United States of America, the Invention, application and Letters Patent(s) to be owned by Roche, its successors, assigns and legal representatives, to the full end of the term for which such Letters Patent(s) may be granted

Assignors hereby covenant that they have the full right to convey the entire interest assigned herein and have not executed and will not execute any agreement in conflict herewith

357

ASSIGNMENT I

Assignors further covenant to execute and deliver upon request and without undue delay, to Roche, its successors, assigns and legal representatives, all lawful documents necessary or desirable to effect this assignment and perfect the title to the Invention, Application and Letters Patent(s) and all foreign patents and applications claiming priority thereto

Assignors further covenant to cooperate and participate in any administrative or legal proceeding and execute all lawful documents necessary or desirable for Roche, its successors, assigns and legal representatives to obtain, maintain and enforce patent protection in the Invention in all countries, provided that Roche reimburses Assignors for any expenses incurred therewith by Assignors

This assignment is effective as of the earlier of the date of execution of this document or the filing date accorded by the United States Patent and Trademark Office to the Application, as indicated in the Filing Receipt for said Application

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below

Signature [signature] Date 8/11/04
James Patrick Dunn
270 Portola Court, Los Altos, CA 94022, U S.A

Signature Donald Roy Hirschfeld Date 8/11/04
Donald Roy Hirschfeld
62 Dalma Drive, Mountain View, CA 94041, U S.A

Signature Tania Silva Date 8/11/04
Tania Silva
771 Privet Court, Sunnyvale, CA 94086, U S.A.

Case No. R0219A-Pro
Serial No. 60/585,117
PATENT
REEL 015104 FRAME 0778

358

ASSIGNMENT I

I have read and understand this Assignment document for said Application, and agree hereto, as indicated by my signature as set forth below

Signature _____ Date 08/11/2004

Harit Vora
234 Escuela Avenue, Apt #2, Mountain View, CA 94040, U S.A

Case No. R0219A-Pro
Serial No 60/565,117
PATENT
REEL 015104 FRAME 0779

353

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California
County of Santa Clara } ss

On August 11, 2004 (Date), before me Barbara Nolan, Notary Public (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public"))

personally appeared James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva and Hurit Vora (Name(s) of Signer(s))

[ ] personally known to me
[X] proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies) and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s) or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument

WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan
(Signature of Notary Public)

BARBARA NOLAN
Commission # 1403453
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Mar 30, 2007

(Place Notary Seal Above)

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document
Title or Type of Document: Assignment I (to Rocho Palo Alto LLC) R0219A-PRO

Document Date: August 11, 2004 Number of Pages: -3-

Signer(s) Other Than Named Above _____

Capacity(ies) Claimed by Signer
Signer's Name _____

[X] Individual
[ ] Corporate Officer Title(s) _____
[ ] Partner — [ ] Limited [ ] General
[ ] Attorney in Fact
[ ] Trustee
[ ] Guardian or Conservator
[ ] Other _____

Signer is Representing: _____

Top of thumb here

RECORDED 09/03/2004

360

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA**, documento escrito en inglés (firmas. varias)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (F HOFFMANN-LA ROCHE AG), documentos también escritos en inglés

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 15 de diciembre de 2004
(firma W Montgomery)
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 20 días del mes de septiembre de 2006

J. Alexander Förster

Gerhard Alexander Forster Moreno
C C No 79 392 484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

- - 0 - -

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País *Estados Unidos de América*

Este documento publico

2 ha sido firmado por W Montgomery

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

360

3 actuando en su condición de Funcionario Certificador

4 está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas

Certificado

5 en Washington, D C

6 el tres de enero de 2005

7 por *el Funcionario Certificador Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8 No 05007395-1

9 Sello/Estampilla Sello redondo oficial en altorrelieve Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10 Firma

(fdo) Ilegible

Sonya N Johnson

- - 0 - -

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

479.
Gerhard Forster
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

SEP 21 A 10:59

JEFE DE LEGALIZACIONES
MINISTERIO DE BOGOTA D C

362

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

15 de diciembre de 2004

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 20 DE SEPTIEMBRE DE 2004

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

(fdo) W Montgomery

W MONTGOMERY

Funcionario certificador, con sello redondo oficial Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

FORMA DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES SOLAMENTE

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Registradas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

1 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que traspasa(n)

ROCHE PALO ALTO LLC

3431 HILLVIEW AVENUE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n)

F HOFFMANN-LA ROCHE AG

124 GRENZACHERSTRASSE

CH-4070, BASILEA SUIZA

3 Naturaleza del traspaso

(x) CESIÓN II

Fecha de Otorgamiento de la Cesión

16 de septiembre de 2004

4 Solicitud número(s) o patente número(s) Numero de Agenda del Abogado R0217A-PRO

Si este documento está siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento es

A Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s)

Serial de los EEUU No 60/565,116, presentada el 23 de abril de 2004

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

5 Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia con respecto al documento

Nombre Grant D Green

Dirección ROCHE PALO ALTO LLC

DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES, M/S A2-250

3431 HILLVIEW AVENUE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6 Número total de solicitudes y patentes involucradas

UNA

7 Tasa total (37 CFR 3 41) $ 40 00

[X] Autorizado que sea cargado a la cuenta de ahorros y a cargar cualesquiera tasas adicionales que puedan ser requeridos a la cuenta de ahorros No 18-1700

8 Cuenta de Ahorros Numero 18-1700

NO USE ESTE ESPACIO

9 Declaración y firma

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

365

A mi mejor leal saber y entender, la información antecedente es cierta y correcta y cualquier copia adjunta es una fiel copia del documento original

Brial L Buckwalter, Reg No 46 585 (fdo) ilegible 9/17/04

Nombre de la Persona Firmante Firma Fecha

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento [3]

Nolanb 126188v1

700115888 **PATENTE**

CARRETE 015148 CUADRO 0667

País _____

Basilea Ref No 22557

CESIÓN II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una sociedad del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio social principal en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por este medio cede a

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionaria)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

la totalidad de su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y sobre la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Serial de los EEUU No 60/565,116, presentada el 23 de abril de 2004, titulada

INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

por **James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva y Harit Vora**

así como en cualquier(a) solicitud(es) subsiguiente(s) en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, la(s) cual(es) solicitud(es) subsiguiente(s) revindique(n) esta solicitud Serial No 60/565,116 como prioridad Con respecto a la invención y todas las solicitudes de patente semejantes, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, fue otorgada una cesión de todo derecho, título e interés en ésta, para todo el mundo, a favor de la Cesionaria el 11 de agosto de 2004, por James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva y Harit Vora

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países y es por una retribución buena y valorable, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por la presente

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Federación Rusa, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela

El Cedente expresamente cede a la Cesionaria el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América, y a reivindicar la fecha de prioridad conforme a cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de la(s) solicitud(es) de patente de EEUU mencionadas más arriba cedidas por el Cedente en esta

PATENTE

CARRETE 015148 CUADRO 0668

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

presente Cesión El Cedente acuerda otorgar cualesquiera cesiones y escritos adicionales, así como a llevar a cabo cualesquiera actos adicionales necesarios para permitirle a la Cesionaria disfrutar los plenos derechos de la presente Cesión

Palo Alto, California, EEUU de A

ROCHE PALO ALTO LLC

Por (fdo) llegible

Fecha 9/16/04

Grant D Green

Director de Derecho de Propiedad Intelectual

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de Aménca)

Estado de California) ss

Condado de Santa Clara)

El 16 de septiembre de 2004 ante mí, Barbara Nolan, Notaria Pública, compareció personalmente Grant D Green, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él otorgó el mismo en su condición autorizada y que

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

mediante su firma en el instrumento la persona o la entidad en cuyo nombre la persona actuó, otorgó el instrumento

EN FE DE LO CUAL firmo y coloco mi sello oficial

(fdo) Barbara Nolan, con aposición de su Sello oficial (con escudo)

BARBARA NOLAN

Nombramiento # 1403433

Notaria Pública – California

Condado de San Mateo

Mi Nombramiento Vence el 28 de Marzo de 2007

Caso No R0217A-PRO Página 2 de 2 SNEEUU 60/565,116

PATENTE

REGISTRADO 09/20/2004 CARRETE 015148 CUADRO 0669

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

370

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document
2 has been signed by W Montgomery

3 acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington, D C

6 the third of January, 2005

7 by *Assistant Authentication Officer United States Department of State*

8 No 05007395-1

9 Seal/Stamp

10 Signature

Sonya N Johnson

370

22557
Colombia
Assign II

371

A 1880632

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

December 15, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON SEPTEMBER 20, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

G. Montgomery

G. MONTGOMERY
Certifying Officer

318

Form PTO-1595
1-3-02

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof

1 Name and address of conveying party(ies).

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2 Name and address of receiving party(ies)

F HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3 Nature of conveyance:
[x] ASSIGNMENT II

Execution Date of Assignment
September 16, 2004

4. Application number(s) or patent number(s) Attorney Docket No. R0217A-PRO
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is
A. Patent Application No.(s) B Patent No (s)
U.S. Serial No. 60/565,116, filed April 23, 2004

5 Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name. Grant D Green
Address ROCHE PALO ALTO LLC
PATENT LAW DEPARTMENT,M/S A2-250
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO CALIFORNIA 94304

6 Total number of applications and patents involved

ONE

7 Total fee (37 CFR 3.41) $ 40 00
[x] Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No 16-1700

8 Deposit Account Number: 16-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature
To the best of my knowledge and belief the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian L. Buckwalter, Reg. No. 46,565
Name of Person Signing

Signature Date 10/1/04

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 3

Nolanb:128188v1

379

Country _____
Basel Ref No 22557

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, U S Serial No 60/565,116, filed April 23, 2004, entitled

NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

by James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva, and Harit Vora

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No 60/565,116 as priority In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign on said invention an assignment of all right, title and interest thereon, for the whole world, in favor of Assignor was executed on August 11, 2004 by James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva, and Harit Vora

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand Norway Pakistan People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan Turkey United Kingdom and Northern Ireland Ukraine Uruguay, Venezuela

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U S patent application(s) assigned by

374

Assignment II cont'd Ref 22557

Assignor in this present Assignment Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment

Palo Alto, California, U S A

ROCHE PALO ALTO LLC

Date 9/16/04

By. _____
Grant D Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss
County of Santa Clara)

On September 16, 2004 before me, Barbara Nolan, Notary Public, personally appeared Grant D Green, personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument

BARBARA NOLAN
Commission # 1403433
Notary Public California
San Mateo County
My Comm. Expires Mar 28, 2007

WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan

361

375

TRADUCCIÓN OFICIAL

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

CERTIFICADO DE REGISTRO DE TRASPASO DE INVENCIÓN

Legalización de un certificado de registro de traspaso de la invención **INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA**, documento escrito en inglés (firmas varias)

Certificado y Apostilla del DEPARTAMENTO DE ESTADO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA (F HOFFMANN-LA ROCHE AG), documentos también escritos en Inglés

EJECUCIÓN
Certificado Verificado y Autenticado
por el Departamento de Comercio
este día 14 de diciembre de 2004
(firma P Swain)
Funcionario certificador

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 20 días del mes de septiembre de 2006

Gerhard Alexander Forster Moreno
CC No 79 392 484 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial
Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 06 2

- - 0 - -

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País *Estados Unidos de América*

Este documento público

2 ha sido firmado por P Swain

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución 0522

376

3 actuando en su condición de Funcionario Certificador

4 está provisto con el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas

Certificado

5 en Washington, D C

6 el tres de enero de 2005

7 por *el Funcionario Certificador Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*

8 No 05007395-7

9 Sello/Estampilla Sello redondo oficial en altorrelieve Departamento de Estado de los Estados Unidos (con escudo)

10 Firma

(fdo) llegible

Sonya N Johnson

--0--

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
COPIA FIEL DEL ORIGINAL
DOCUMENTO DESEMPEÑADO LAS FUNCIONES INHERENTES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
JEFE DE RELACIONES EXTERIORES
SUCURSAL DE BOGOTA D C
2005 SEP 21 A 10:59

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0522

883

377

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES LES LLEGUEN LOS PRESENTES

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

14 de diciembre de 2004

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE EL ANEXO ES UNA FIEL COPIA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 20 DE SEPTIEMBRE DE 2004

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS REGISTRADAS

(fdo) ilegible

P SWAIN

Funcionario certificador, con sello redondo oficial Departamento de Comercio - Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos

- - 0 - -

FORMA DE CARÁTULA DEL PROCESO DE REGISTRO

PATENTES SOLAMENTE

Para el Honorable Comisionado de Patentes y Marcas Registradas Por favor registre los documentos originales adjuntos o copia de los mismos

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución Nº 3622
Adjunta: 1 pág.

384

378

1 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que traspasa(n)

ROCHE PALO ALTO LLC

3431 HILLVIEW AVENUE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2 Nombre y dirección de la(s) parte(s) que recibe(n)

F HOFFMANN-LA ROCHE AG

124 GRENZACHERSTRASSE

CH-4070, BASILEA, SUIZA

3 Naturaleza del traspaso

(x) CESIÓN II

Fecha de Otorgamiento de la Cesión

16 de septiembre de 2004

4 Solicitud número(s) o patente número(s) Número de Agenda del Abogado R0219A-PRO

Si este documento está siendo presentado junto con una nueva solicitud, la fecha de otorgamiento es

A Solicitud de Patente No (s) B Patente No (s)

Serial de los EEUU No 60/565,117, presentada el 23 de abril de 2004

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

385

5 Nombre y dirección de la parte a quien debería enviársele por correo correspondencia con respecto al documento

Nombre Grant D Green

Dirección ROCHE PALO ALTO LLC

DEPARTAMENTO LEGAL DE PATENTES, M/S A2-250

3431 HILLVIEW AVENUE

PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6 Número total de solicitudes y patentes involucradas

UNA

7 Tasa total (37 CFR 3 41) $ 40 00

[X] Autorizado que sea cargado a la cuenta de ahorros y a cargar cualesquiera tasas adicionales que puedan ser requeridos a la cuenta de ahorros No 18-1700

8 Cuenta de Ahorros Numero 18-1700

NO USE ESTE ESPACIO

9 Declaración y firma

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

386

380

A mi mejor leal saber y entender, la información antecedente es cierta y correcta y cualquier copia adjunta es una fiel copia del documento original

Brian L Buckwalter, Reg No 46 585 (fdo) Ilegible

Nombre de la Persona Firmante Firma Fecha

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento [3]

Nolanb 126190v1

700115899 **PATENTE**

CARRETE 015148 CUADRO 0782

País _____

Basilea Ref No 22561

CESIÓN II

ROCHE PALO ALTO LLC (Cedente), una sociedad del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, que tiene su domicilio social principal en Palo Alto, California, Estados Unidos de América, por este medio cede a

F HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionaria)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Mar 1 1995

388

la totalidad de su derecho, título e interés para todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y sobre la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, Serial de los EEUU No 60/565,117, presentada el 23 de abril de 2004, titulada

INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE TRANSCRIPTASA INVERSA

por James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva y Harit Vora

así como en cualquier(a) solicitud(es) subsiguiente(s) en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, la(s) cual(es) solicitud(es) subsiguiente(s) reivindique(n) esta solicitud Serial No 60/565,117 como prioridad Con respecto a la invención y todas las solicitudes de patente semejantes, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, fue otorgada una cesión de todo derecho, título e interés en ésta, para todo el mundo, a favor de la Cesionaria el 11 de agosto de 2004, por James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva y Harit Vora

La presente cesión es para, pero no está limitada a, los siguientes países y es por una retribución buena y valorable, cuyo recibo y suficiencia se reconoce por la presente

BERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No 0622
Minjust el. 1995

388

382

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, República de Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Federación Rusa, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela

El Cedente expresamente cede a la Cesionaria el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América, y a reivindicar la fecha de prioridad conforme a cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de la(s) solicitud(es) de patente de EEUU mencionadas más arriba cedidas por el Cedente en esta

PATENTE

CARRETE 015148 CUADRO 0783

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1°97

presente Cesión El Cedente acuerda otorgar cualesquiera cesiones y escritos adicionales, así como a llevar a cabo cualesquiera actos adicionales necesarios para permitirle a la Cesionaria disfrutar los plenos derechos de la presente Cesión

Palo Alto, California, EEUU de A

ROCHE PALO ALTO LLC

Por (fdo) ilegible

Fecha 9/16/04

Grant D Green

Director de Derecho de Propiedad Intelectual

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de California) ss

Condado de Santa Clara)

El 16 de septiembre de 2004 ante mí, Barbara Nolan, Notaria Pública, compareció personalmente Grant D Green, a quien conozco personalmente como la persona cuyo nombre aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mí que él otorgó el mismo en su condición autorizada y que

GERHARD ALEXANDER FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1996

390

mediante su firma en el instrumento la persona o la entidad en cuyo nombre la persona actuó, otorgó el instrumento

EN FE DE LO CUAL firmo y coloco mi sello oficial

(fdo) Barbara Nolan, con aposición de su Sello oficial (con escudo)

BARBARA NOLAN

Nombramiento # 1403433

Notana Publica – California

Condado de San Mateo

Mi Nombramiento Vence el 28 de Marzo de 2007

Caso No R0219A-PRO Página 2 de 2 SNEEUU 60/565,117

126167v1

PATENTE

REGISTRADO 09/20/2004 CARRETE 015148 CUADRO 0784

GERHARD ALEXANDER
FORSTER MORENO
Traductor e Interprete Oficial
Resolución No 0622
Minjusticia 1995

391

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country *United States of America*

This public document
2 has been signed by P Swain

3 acting in the capacity of Certifying Officer

4 bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5 at Washington, D C

6 the third of January, 2005

7 by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8 No 05007395-7

9 Seal/Stamp

10 Signature

Sonya N Johnson

22561
Colombier
Assgn II
386

A 1260660

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

December 14, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON September 20, 2004

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. Swain

P. SWAIN
Certifying Officer

393

387

Form PTO-1595
1-3-02

RECORDATION FORM COVER SHEET
PATENTS ONLY

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof

1 Name and address of conveying party(ies):

ROCHE PALO ALTO LLC
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

2. Name and address of receiving party(ies)

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
124 GRENZACHERSTRASSE
CH-4070, BASLE, SWITZERLAND

3. Nature of conveyance:
[x] ASSIGNMENT II

Execution Date of Assignment:
September 16, 2004

4 Application number(s) or patent number(s): Attorney Docket No R0219A-PRO
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is
A. Patent Application No.(s) B. Patent No.(s)
U.S Serial No. 60/565,117, filed April 23, 2004

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed

Name: Grant D Green
Address ROCHE PALO ALTO LLC
PATENT LAW DEPARTMENT,M/S A2-250
3431 HILLVIEW AVENUE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

6 Total number of applications and patents involved

ONE

7 Total fee (37 CFR 3.41) $ 40.00
[X] Authorized to be charged to deposit account and to charge any additional fees which may be required to deposit account No. 18-1700.

8 Deposit Account Number: 18-1700

DO NOT USE THIS SPACE

9 Statement and signature
To the best of my knowledge and belief the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Brian L. Buckwalter, Reg. No. 46,585
Name of Person Signing

Signature Date

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 3

N:\ldb:128190v1

700116899

394

Country _____
Hasel Ref. No.22561

ASSIGNMENT II

ROCHE PALO ALTO LLC (Assignor), a company of the State of Delaware, United States of America, having its principal place of business at Palo Alto, California, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent U S Serial No 60/565,117, filed April 23, 2004, entitled

NON-NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

by James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva, and Harit Vora

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claim this application Serial No 60/565,117 as priority In respect of the invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on August 11, 2004 by James Patrick Dunn, Donald Roy Hirschfeld, Tania Silva, and Harit Vora

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Republic of Korea, Luxembourg Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russian Federation, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom and Northern Ireland, Ukraine Uruguay, Venezuela

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U S. patent application(s) assigned by

Assignment II cont'd Ref 22561

Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment

Palo Alto, California, U.S.A.

Date 9/16/04

ROCHE PALO ALTO LLC

By _____
Grant D. Green
Director of Intellectual Property Law

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of California) ss
County of Santa Clara)

On September 16, 2004, before me, Barbara Nolan, Notary Public, personally appeared Grant D. Green personally known to me to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument

BARBARA NOLAN
Commission # 1408435
Notary Public - California
San Mateo County
My Comm. Expires Mar 31, 2007

WITNESS my hand and official seal

Barbara Nolan

Case No. R0219A-PRO
126167v1

Page 2 of 2

USSN 60/565,117

390

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-097499- -00000-0000
Fec 2006-09-27 17:07:53 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEYII
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios. 396

SUPERINTENDENCIA de Industria y Comercio

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◇ Descripción de la invención [X] 33
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

27 SET 2006

391.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Folio 398

2020
Bogotá D C ,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No	06 97499
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/004048
	Fecha inicio fase nacional	23/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No	2450
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Communicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 31 ENE 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

lerazo

392

En relación con la anterior modificación, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que la misma **no amplía** de manera alguna el alcance de la presente invención

Adicionalmente, me permito aclarar a ese Despacho que no se anexa al presente escrito los extractos en sus dos formas presentando nueva reivindicación número 1, debido a que junto con la presentación de la solicitud se anexaron dichos extractos con la reivindicación 7, que actualmente es la nueva reivindicación número 1

3 Anexos

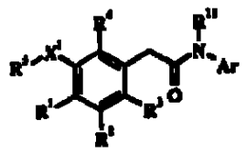
(a) Formulario único de modificaciones y correcciones,

(b) Recibo No 07-23 771, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación, y

(c) Copia de las páginas 239 a 261 del capitulo reivindicatorio que reemplaza aquel presentado originalmente, en el cual se ha realizado la modificación expuesta anteriormente

Reivindicaciones

1 Un compuesto según la fórmula Ia



(Ia)

en la que

X^1 es -O-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoacilo, nitro y ciano, o, (ii) R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH- u -O-CH_2CH_2- con la condición de que R^1 no sean hidrógeno,

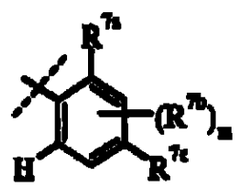
R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, halógeno, amino, nitro y ciano,

R^5 es arilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, -C≡CCH_2OH, -C≡CCH_2NMe_2,

394

haloalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, halógeno, nitro y ciano, dicho alquilo y dicho cicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo, hidroxi, alcoxi, tiol, alquiltio, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilamino,

Ar es un anillo fenilo sustituido según la fórmula IIa con la condición de que R^{7a} y R^{7c} no sean ambos hidrógeno o si R^{7c} es hidrógeno, entonces R^{7a} es cloro



IIa

R^{7a} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno y ciano,

R^{7b} se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6},

alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, $SO_2NR^{11a}R^{11b}$ haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-6}, di(alquil C_{1-6}) amino, aminoacilo, o acilo, $CONR^8R^9$, nitro, ciano, heteroalcoxi C_{1-6}, $-X^2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNH-S(O)2NR^8R^9$ y $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$,

R^{7c} se elige entre el grupo formado por heteroalcoxi C_{1-6}, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2CH_2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $X^6(CH_2)_vCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]X^4$,

R^8 y R^9 tomados independientemente entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)C-R^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o,

juntos son $(CH_2)_3-X^5-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_o-$ o $(CH_2)_rS(O)_n$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^6 es alquilo C_{1-6},

R^7 es hidrogeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a} y R^{11b} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$ $-(CH_2)_uOH$

R^{14} es alquilo C_{1-10} $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_sOR^{11}$, o $-CH_2-CH(OH)CH_3$, $-CH_2N[(CH_2)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_n-$ o NR^{11},

X^6 es -O- o $-S(O)_n-$,

m es un numero entero de 0 a 2,

n es un numero entero de 0 a 2,

o es un numero entero de 4 a 6,

p es un numero entero de 0 a 6,

r es un numero entero de 3 a 4,

s es un numero entero de 1 a 2,

u es un numero entero de 2 a 3,

v es un numero entero de 2 a 6, y

los hidratos, solvatos y sales de adición de ácido o sales de la base conjugada del mismo

2 Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 1, en la que

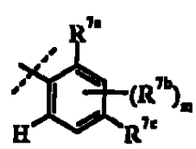
X^1 es -O-

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6} y halógeno, o R^1 y R^2, juntos, son O-CH=CH-, con la condición de que R^1 no sea hidrógeno,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno y halogeno,

R^5 es arilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo C_{1-6}, $-C{\equiv}CCH_2OH$, $-C{\equiv}CCH_2NMe_2$, haloalquilo C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, ciano y halógeno,

Ar es un anillo fenilo sustituido segun la fórmula IIa con la condición de que R^{7a} y R^{7c} no sean ambos hidrógeno o si R^{7c} es hidrógeno, entonces R^{7a} es cloro



IIa

R^{7a} se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-3}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, halógeno y ciano,

R^{7b} se elige con independencia de su aparición entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, alquiltio C_{1-6},

alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6}, aminoalquilsulfonilo C_{1-6}, $SO_2NR^{1a}R^{1b}$, haloalcoxi C_{1-6}, haloalquiltio C_{1-6}, hidroxi, amino, alquilamino C_{1-6}, dialquilamino C_{1-6}, aminoacilo, acilo, $CONR^8R^9$, nitro, ciano, heteroalcoxi C_{1-6}, $-X^2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNH-S(O)_2NR^8R^9$ y $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$,

R^{7c} se elige entre el grupo formado por heteroalcoxi C_{1-6}, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2CH_2(CH_2)_pS(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHC(O)NHR^8R^9$, $X^6(CH_2)_vCONR^8R^9$, $-SO_2R^{13}$, $-NR^8R^9$, $X^2(CH_2)_pNR^{11}S(O)_2NR^8R^9$, $-X^2(CH_2)_pNHCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCOOR^{10}$, $-X^6(CH_2)_vCN$, $-OR^{15}$ y $C(=O)CH_2N[(CH_2)_2]_2X^4$,

R^8 y R^9 con independencia entre sí, uno de R^8 y R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y el otro de R^8 y R^9 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)CR^{12}NH_2$, $-(CH_2)_2N[(CH_2)_2]_2O$, $COCO_2Me$, cicloalquilo C_{3-8}, dicho cicloalquilo esta opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes hidroxilo, piranilo, alquilo C_{1-6} y arilo, dichos grupos alquilo y dichos grupos arilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi C_{1-6}, tiol, alquiltio C_{1-6}, alquilsulfinilo C_{1-6}, sulfonilo C_{1-6} y halógeno, o, juntos son $(CH_2)_2-X^5-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_o-$ o $(CH_2)_rS(O)_n$ opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo y $NR^{11a}R^{11b}$,

R^{10} es alquilo C_{1-6},

R^{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-6},

R^{11a} y R^{11b} con independencia entre sí son R^{11},

R^{12} es la cadena lateral de un α-aminoácido de origen natural,

R^{13} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sCO_2R^{11}$, $-(CH_2)_2CN$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-(CH_2)_uOH$,

R^{14} es alquilo C_{1-6}, $-(CH_2)_sNHR^{11a}R^{11b}$, $-(CH_2)_sOR^{11}$, $-CH_2CH(OH)-CH_3$, $-CH_2N[(CH_3)_2]_2O$, $-(CH_2)_2CO_2R^{11}$, fenilo o piridinilo opcionalmente sustituidos,

R^{15} es alquilo C_{1-6} sustituido de una a tres veces por grupos hidroxilo,

X^2 es -O- o un enlace,

X^4 es -O- o -NMe-,

X^5 es -O-, $-S(O)_r-$ o NR^{11},

X^6 es O- o $-S(O)_n-$,

m es un número entero de 0 a 2,

n es un numero entero de 0 a 2,

o es un numero entero de 4 a 6,

p es un numero entero de 0 a 6,

r es un numero entero de 3 a 4,

s es un numero entero de 1 a 2,

u es un numero entero de 2 a 3,

v es un numero entero de 2 a 6, y,

hidratos, solvatos y sales de adición de ácido o sales de la base conjugada de los mismos

3 Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 2 en la que

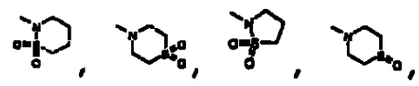
X^1 es -O-,

R^1 y R^2 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, i-propilo, metoxi, cloro y bromo, o R^1 y R^2, juntos, son -O-CH=CH-,

R^3 y R^4 con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrogeno y fluor,

R^5 es fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por metilo, etilo, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-OCHF_2$, cloro, bromo, flúor, $-C\equiv C-CH_2OH$, $-C\equiv CCH_2N(CH_3)_2$ y ciano,

Ar es fenilo, en el que dicho fenilo esta sin sustituir o sustituido por 1 - 3 sustituyentes elegidos entre el grupo formado por metilo,



$-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2NCH_3CH_2CH_2OH$, $-SO_2NHCH_2CHCH_3OH$, $-SO_2NHCH_2CH_2$(), $-SO_2NHCH_2CH_2CH_2OH$, $-SO_2$(), $-SO_2$(), $-SO_2$(), $-SO_2$(), $-SO_2NH$(), $-SO_2$(), $-SO_2NHCOCH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCO-CH(NH_2)CH(CH_3)$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2CH_2CH_3$, $--SO_2NHCOCH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH(CH_2CH_3)_2$, $-SO_2NHCO-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, $-SO_2NHCOCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2NH_2$, $-SO_2NHCOCH_2OCH_3$, $-SO_2NHCO$(), $-SO_2NH$(), $-SO_2NHCOCH$(i-propil)NH_2, $-SO_2NHCH_2CH_2SCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_3$, $-SO_2NCH_3CO-CH_2OCH_3$, $-SO_2NCH_3COCH_2CH_2OCH_3$, $-SO_2NHCOCH_2OH$, $-SO_2NHCOCH_2-CH_2COOH$, $-SO_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_2CH_2COOH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_2NH_2$, $-SO_2CH_2CH_2CN$, $-SO_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O(CH_2)_3SO_2NH_2$ $-OCH_2CN$,

$-OCH_2CHOHCH_2OH$, $-OCH_2CH_2CHOHCH_2OH$, $-COOCH_3$, $-COOH$, $-COCH_2($  $)$, $-COCH_2($  $)$, $-N(CH_3)_2$ y $-NHCOCOOCH_2CH_3$,

R^{11} es hidrogeno o metilo, y

los hidratos, solvatos y sales del mismo

4 Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 1, dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-cloro-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(2,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-2-fluor-3-(2,3,5-tricloro-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-fluor-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-cloro-2-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(2,6-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-isopropil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[2-metil-4-(3-sulfamoil-propoxi)-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-bromo-5-cloro-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-2,5-dicloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3,5-dibromo-2-cloro-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(5-bromo-2-cloro-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3,5-diciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-3-fluor-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-3,5-diciano-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2 fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-acetamida

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

N-{4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-metil-fenil}-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-cianometoxi-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-(4-metanosulfonil-fenil)-acetamida,

3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-acetil-amino}-benzoato de metilo,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-{4-[(2-hidroxi-etil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3,5-diciano-fenoxi)-fenil]-N-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-metil-4-[(piridina-3-carbonil)-sulfamoil]-fenil}-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-metoxi-fenil]-acetamida,

2-(4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil)-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-(4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil)-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-(4-cloro-3-[3-ciano-5-(1,1-difluor-etil)-fenoxi]-2-fluor-fenil)-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-metil-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-etil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 3-cloro-4-{2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetilamino}-benzoico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-fenil)-N-metil-acetamida,

N-(2-cloro-4-metarosulfonil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluor-metil-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(morfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(tiomorfolina-4-sulfonil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(3-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-trifluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(4-hidroxi-ciclohexilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-6-metil-piridin-2-iloxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 3-(4-(2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino)-3-metil-benzenosulfonil)-propiónico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(tetrahidro-piran-4-ilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(2-hidroxi-propilsulfamoil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-metilsulfanil-etilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(3-metilsulfanil-propilsulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[4,5-dibromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(4-ciano-2,6-dimetil-fenoxi)-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(2-ciano-etanosulfonil)-2-metil-fenil]-acetamida,

N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,

N-[4-(butiril-metil-sulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[7-(3-ciano-fenoxi)-benzofuran-5-il]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(2-cloro-5-ciano-fenoxi)-5-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[7-(3,5-dicloro-fenoxi)-benzofuran-5-il]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-((S)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-((R)-3,4-dihidroxi-butoxi)-2-metil-fenil]-acetamida,

ácido (4-{2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetilamino}-3-metil-bencenosulfonil)-acético,

N-[4-(3-amino-propionilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil] acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

N-[4-(2-amino-etanosulfonil)-2-metil-fenil]-2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-metoxi-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-hidroxi-acetilsulfamoil) fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(3-hidroxi-propano-1-sulfonil)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-{2-metil-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-acetil]-fenil}-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(1-oxo-1λ4-tiomorfolin-4-il)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-2-metil-fenil]-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(metil-propionil-sulfamoil)-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[2-metil-4-(2-morfolin-4-il-acetil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido trifluoracético,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(3-metoxi-propionilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi) 2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetoxi-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-metilsulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-N-[4-(1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidin-2-il)-2-metil-fenil] acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-cloro-4-[(2-metoxi-acetil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-{2-cloro-4-[(3-metoxi-propionil)-metil-sulfamoil]-fenil}-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-pentanoilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(3-metil-butirilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-dietilamino-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(4-metil-pentanoilsulfamoil)-fenil]-acetamida, sal sódica,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-[2-cloro-4-(2-morfolin-4-il-acetilsulfamoil)-fenil]-acetamida, compuesto con ácido clorhídrico,

N-(4-[2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4-metil-fenil]-acetil-amino]-3-metil-fenil)-oxalamato de etilo,

N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida,

2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

N-[4-[(3-amino-propionil)-metil-sulfamoil]-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, compuesto con acido clorhidrico,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-4,5-dimetil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-bromo-5-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-{4-cloro-3-[3-ciano-5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-2-fluor-fenil}-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

ácido 4-(3-cloro-4-{2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetilamino}-bencenosulfonilamino)-4-oxo-butírico,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida, o

2-[4-cloro-3-(3-cloro-fenoxi)-fenil]-N-fenil-acetamida

5 Un compuesto de la fórmula Ia según la reivindicación 3, dicho compuesto es

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,

2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,

2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica,
N-(4-butirilsulfamoil-2-cloro-fenil)-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,
N-[4-((S)-2-amino-3-metil-butirilsulfamoil)-2-cloro-fenil]-2-[4-cloro-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-acetamida, sal sódica,
N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-[3 (3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-acetamida
2-[3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-4-etil-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,
2-[4-bromo-3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,
2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,
2-[4-bromo-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,
2-[4-cloro-3-(3-ciano-5-difluormetil-fenoxi)-2-fluor-fenil]-*N*-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,
2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-cloro-4-sulfamoil-fenil)-acetamida,
2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metoxi-fenil]-N-(2-metil-4-sulfamoil-fenil)-acetamida, y
2-[3-(3-cloro-5-ciano-fenoxi)-2-fluor-4-metil-fenil]-N-(2-cloro-4-propionilsulfamoil-fenil)-acetamida, sal sódica

6 Un compuesto de la fórmula Ia según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para el uso como medicamento

7 Una composición farmacéutica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 y un excipiente farmacéutico inerte

8 Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para el uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)