



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE N°

06-55032.

TÍTULO

"BIARIL SULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE MMP"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 307/85

AGK 21/18

1. SOLICITANTE

WYETH

DOMICILIO

MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

2. BOGOTÁ, D.C.

7 JUN 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055032- -00000-0000
Fec 2005-06-07 17:07:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 2 PATENTES
Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION Folios 344

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055032- -00000-0000
Fec 2005-08-07 17:07:47 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE VII
Eve 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios 344

①

SOLICITUD DE PATENTE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre WYETH

Dirección Five Giralda Farms, Madison,
Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución. Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono. 3264270 Fax: 6069701

E-mail jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

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 jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39 690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre LEVIN, Jeremy, Ian, RUSH, Thomas, Saltmarsh, III; LOVERING, Frank;
HU, Yonghan, LI, Jianchang, LI, Wei, WU, Jun, Jun, HOTCHANDANI, Rajeev;
XIANG, Jason, Shaoyun, DU, Xuemei, COLE, Derek, Cecil y TAM, Steve, Yikkai.

Dirección 19 Long Meadow Drive, New City, NY 10956, 34 Bow Street, Lexington,
MA 02420, 2 Sutton Place, Acton, MA 01720, 1 Baron Park Lane, Burlington, MA
01803, 926 Maple Street, Carlisle, MA 01741, 25 Lexington Drive, Acton, MA 01720;
33 Teel Street, Arlington, MA 02474; 46 Murdock Street, Somerville, MA 02145, 3
River Street, Winchester, MA 01890, 130 Sierra Vista Lane, Valley Cottage,
NY 10989, 14 Renfrew Road, New City, NY 10956 y 88 Woodside Avenue, Wellesley,
MA 02482

Nacionalidad o Domicilio. Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2003/040835

Fecha 22/12/03

Publicación Internacional No WO 2005/061477 A1

Fecha. 07/07/05

⑥

Título (54)

"BIARIL SULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE MMP"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 307/85 LA G K 3 C / 18

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

04/12/03

(31) Número de Solicitud

60/526,840

⑨

Comprobante de Pago No. 06-36,222

Fecha: 15 de Mayo de 2006

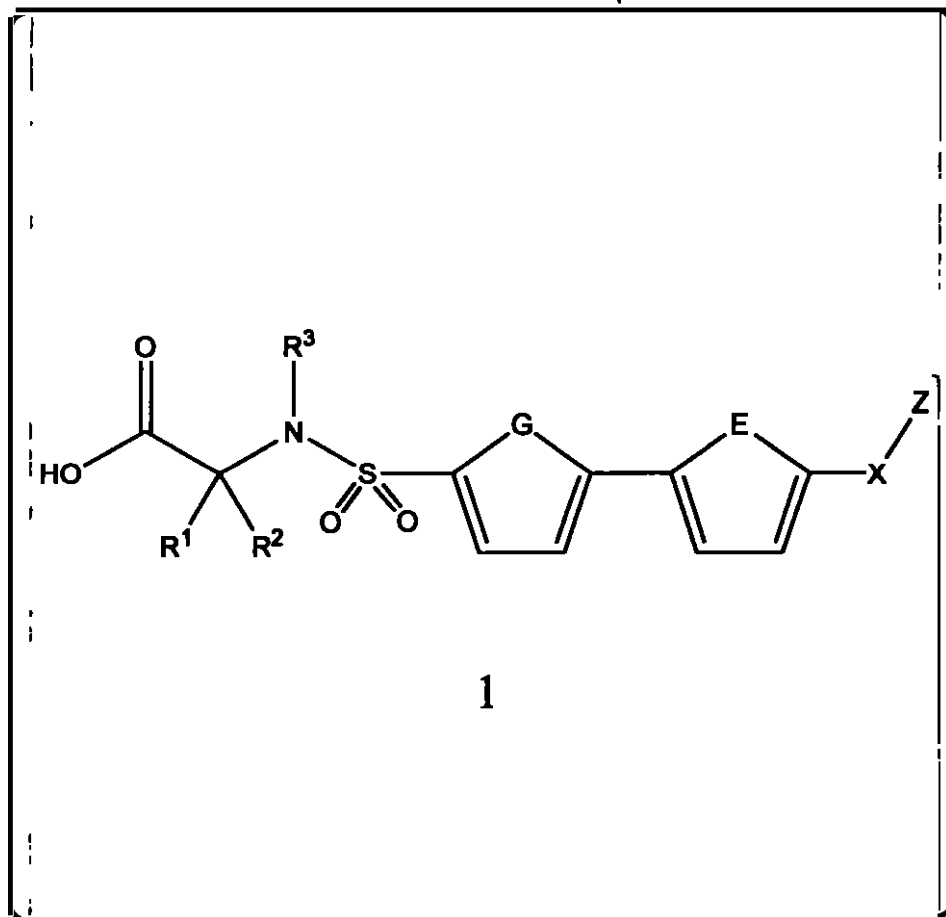
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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
- ☒ 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
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y documento de solicitud de adición de inventor bajo la Regla 92bis 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

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055032-00000-0000
Fes 2006-05-02 17.07 47 Dep. 2020 NUBCREACIONE
Tra 2 PATENTES
Eve 1 REGDEPOSITO
Act 411 PRESENTACION
Folios 344

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 36,222
FECHA : MAYO 15 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-055032-00000-0000
Fes 2006-05-07 17.07 47 Dep. 2020 NUBCREACIONES
Tra 11 PATENTE VII
Eve 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION
Folios 344

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47518775	15/05/2006	19,000,000.00

***** 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. _____

2

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 está 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 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español

Marilyn L. Mitchell Notario Público, Estado de New Jersey Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005
--

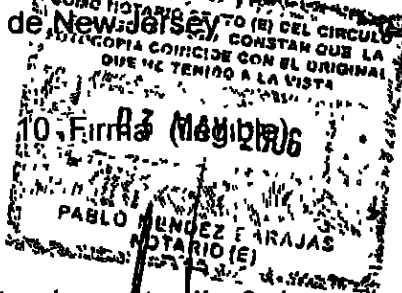
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1 País Estados Unidos de América
- 2 Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
- 3 actuando como Notario Público de New Jersey
- 4 lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

CERTIFICADO

- 5 en Trenton, New Jersey
 - 6 el día 7 de octubre de 2004
 - 7 por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 - 8 No A210247
 - 9 Sello/Estampilla
- Hay un sello dorado



Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

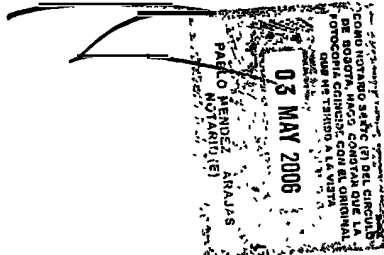
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161
Amir Escobar
CUMPLE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

NOV 10 P 10:40

MOB
JEFF DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



5

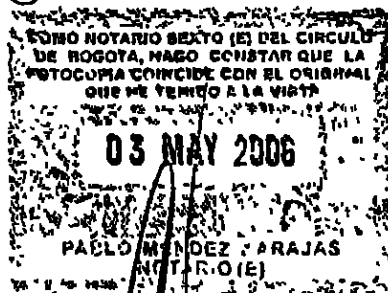
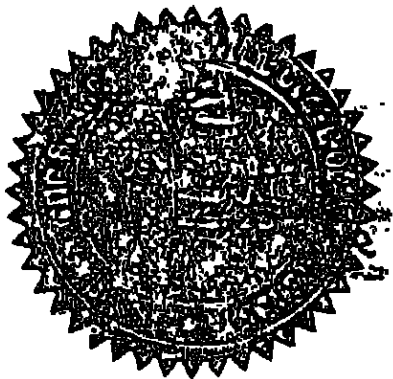
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DJ 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en **Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América**

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 creyeran 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, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America

domiciled at **Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, 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.

03 MAY 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. 6th day of October 2004
Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; 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 Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado 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)

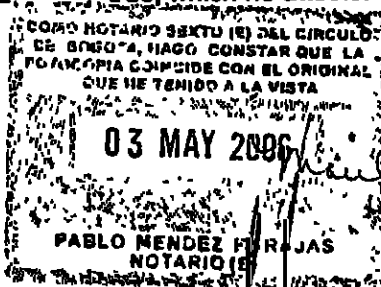
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Calnan
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

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; 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
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.



MARILYN L MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

Extrato de P. Falso 9



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.

8

Item	Expediente No	060055032	No de Folio
		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

Arte Final

9

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente WYNC-0781	PARA FUTURAS ACCIONES	ver Notificación de Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación
Solicitud internacional No PCT/US 03/40835	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22/12/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 04/12/2003
Solicitante WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 8 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte

1 Bases del reporte

a Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevo a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem

☐ La búsqueda internacional se llevo a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23 1(b))

b Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia de aminoácido discutido en la solicitud internacional, el reporte de búsqueda internacional fue realizado en base a la secuencia que se lista

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita

☐ completado junto con la solicitud internacional en forma de lectura por computador

☐ subsecuentemente suministrado a esta autoridad en forma escrita

☐ subsecuentemente suministrado a esta autoridad en forma de lectura por computador

☐ se ha suministrado la afirmación que el listado de secuencias escrito suministrado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional tal como se presento

☐ la afirmacion que la información grabada en un medio legible por computador es idéntica a la secuencia escrita que ha sido suministrada

2 ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I)

3 ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II)

4 Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así

BIARIL SULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE MMP

5 Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38 2(b), según aparece en la Casilla III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6 Respecto a los dibujos,

a La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No _____

☐ como lo sugirió el solicitante

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención

b ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
 PCT/US 03/40835

10

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 1 de la primera hoja)

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- 1 ☐ Reivindicaciones Nos
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.. 1-6, 26-27, 69
 porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una Búsqueda Internacional significativa, específicamente.
 ver INFORMACIÓN ADICIONAL hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones Nos
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6 4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- 1 ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

- 2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

- 3 ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos..

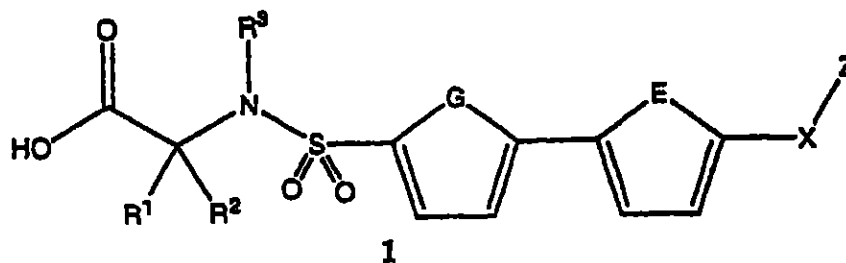
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos..

- Comentario sobre Protesta
- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

13

Casilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a sulfonamidas bierilicas y su uso como, por ejemplo, inhibidores de metaloproteínasa



12

INFORMACIÓN ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones Nos.: 1-6, 26-27, 69

Las presentes reivindicaciones 1-6, 26-27, 69 se relacionan con una cantidad sumamente grande de posibles métodos. Se debe encontrar el soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y/o la revelación dentro del significado del Artículo 5 PCT; aunque, sólo para una proporción muy pequeña de los métodos reivindicados. En el caso presente, las demandas tanto carecen de apoyo, y la solicitud tanto carece de revelación, que una investigación significativa sobre todo el alcance reivindicado, es imposible.

Por consiguiente, la investigación no se ha sido llevada a cabo sobre las reivindicaciones antedichas.

Se llama la atención al solicitante hacia el hecho que las reivindicaciones relacionadas con las invenciones respecto a las cuales ningún informe de investigación internacional se ha establecido, no necesitan ser objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se advierte al solicitante que la política de EPO cuando actúa como una Autoridad Examinadora Preliminar Internacional, normalmente es no llevar a cabo un examen preliminar en materia que no ha sido investigada. Éste es el caso independiente de si o no las reivindicaciones son modificadas después de la recepción del reporte investigativo o durante cualquier procedimiento del Capítulo II. Si la solicitud procede en la fase regional antes del EPO, se le recuerda al solicitante que una investigación puede llevarse a cabo durante el examen antes del EPO (vea la Pauta de EPO C-VI, 8.5), podría que los problemas que condujeron a la declaración del Artículo 17(2) se superen.

15

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/40835

13

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D307/85 C07D209/42 C07D333/70 C07D413/04 C07D405/12
C07D235/24 C07D277/56 C07D409/12 C07D417/04 C07D495/04
C07D491/06 C07D407/04 C07D405/04 C07D263/58 C07D277/68

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D

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 practico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, WPI Dato, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
X	EP 0 950 656 A (SHIONOGI & CO) 20 de Octubre de 1999 (1999-10-20) Compuestos 164, 168	7-69
X	YOSHINORI TAMURA Y COL: "DERIVADOS DE N-SULFONILAMINO ÁCIDO INHIBIDORES DE COLAGENASA TIPO IV (MMP-9 Y MMP-2) ORALMENTE ACTIVOS Y ALTAMENTE SELECTIVOS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol 41, no. 4, Febrero de 1998 (1998-02), páginas 640-649, XP002911184 ISSN. 0022-2623 Compuestos 11e, 11g	7-69
A	WO 01/27084 A (PROCTER & GAMBLE) 19 de Abril de 2001 (2001-04-19) el documento completo	7-69

-/--

☒ 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

20 de Agosto de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

08/09/2004

Nombre y dirección de correo de la ISA
Oficina de Patentes Europea, 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

Fritz, M

16

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US 03/40835

14

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
A	WO 00/51993 A (PROCTER & GAMBLE) 8 de Septiembre de 2000 (2000-09-08) el documento completo -----	7-69

17

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/40835

15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0950656 A	20-10-1999	AU 715764 B2	10-02-2000
		AU 1319597 A	20-08-1997
		BR 9707010 A	20-07-1999
		EP 0950656 A1	20-10-1999
		HU 9903687 A2	28-03-2000
		NO 983376 A	14-09-1998
		NZ 325939 A	23-06-2000
		SK 98498 A3	13-04-1999
		US 6207698 B1	27-03-2001
		US 6150394 A	21-11-2000
		US 2003139379 A1	24-07-2003
		US 6441021 B1	27-08-2002
		CA 2242416 A1	31-07-1997
		CN 1214041 A	14-04-1999
		CZ 9802252 A3	16-12-1998
		WO 9727174 A1	31-07-1997
		JP 2001316254 A	13-11-2001
		PL 328270 A1	18-01-1999
		RU 2198656 C2	20-02-2003
		TR 9801419 T2	21-10-1998
		TW 575547 B	11-02-2004
		US 2003225043 A1	04-12-2003
		US 6235768 B1	22-05-2001
WO 0127084 A	19-04-2001	AU 8014500 A	23-04-2001
		BR 0014759 A	02-07-2002
		CA 2386485 A1	19-04-2001
		CN 1379762 T	13-11-2002
		CZ 20021161 A3	14-08-2002
		EP 1224171 A1	24-07-2002
		HU 0203118 A2	28-01-2003
		JP 2003519100 T	17-06-2003
		MA 25561 A1	01-10-2002
		NO 20021748 A	14-06-2002
		NZ 517983 A	30-01-2004
		PL 355764 A1	17-05-2004
		SK 5082002 A3	08-10-2002
		TR 200200977 T2	21-08-2002
		WO 0127084 A1	19-04-2001
		US 6696456 B1	24-02-2004
		US 2004142975 A1	22-07-2004
		ZA 200202207 A	09-10-2002
WO 0051993 A	08-09-2000	AU 767344 B2	06-11-2003
		AU 3711800 A	21-09-2000
		BR 0009244 A	16-04-2002
		CA 2366954 A1	08-09-2000
		CN 1362951 T	07-08-2002
		CZ 20013155 A3	16-01-2002
		EP 1165530 A2	02-01-2002
		HU 0201714 A2	28-10-2002
		JP 2002538146 A	12-11-2002
		NO 20014243 A	17-10-2001
		NZ 513830 A	28-09-2001
		PL 350452 A1	16-12-2002
		SK 12462001 A3	04-04-2002
		TR 200102524 T2	21-02-2002
		WO 0051993 A2	08-09-2000

18

**Solicitud Internacional No
PCT/US 03/40835**

16

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0051993 A		US 2003225074 A1	04-12-2003
		US 6566381 B1	20-05-2003
		ZA 200106966 A	13-03-2002

19

CN 9/17/04

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To

WOODCOCK WASHBURN LLP
Attn. Lucci, Joseph
One Liberty Place - 46th Floor
Philadelphia, Pennsylvania 19103
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

SEP 13 2004

(PCT Rule 44.1)

Woodcock Washburn

RECEIVED

SEP 16 2004

Woodcock Washburn

Date of mailing
(day/month/year)

08/09/2004

Applicant's or agent's file reference

WYNC-0781

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No

PCT/US 03/40835

International filing date
(day/month/year)

22/12/2003

Applicant

WYETH

RECEIVED

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

- 4 **Further action(s):** The applicant is reminded of the following

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Eva Boháčová

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged,
- (ii) the claim is cancelled,
- (iii) the claim is new,
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

- 1 [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added"
- 2 [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11"
- 3 [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged, claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added" or
"Claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added, all other claims unchanged"
- 4 [Where various kinds of amendments are made]
"Claims 1-10 unchanged, claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled, claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added"

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference WYNC-0781	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below	
International application No PCT/US 03/40835	International filing date (day/month/year) 22/12/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/12/2003
Applicant WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 8 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report
- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing.
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).
4. With regard to the title,
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:
- DIARYL SULFONAMIDES AS MMP INHIBITORS
5. With regard to the abstract,
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☒ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ because this figure better characterizes the invention.
- ☐ None of the figures.

23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/40835

21

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☐ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☒ Claims Nos. 1-6, 26-27, 69
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims, it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

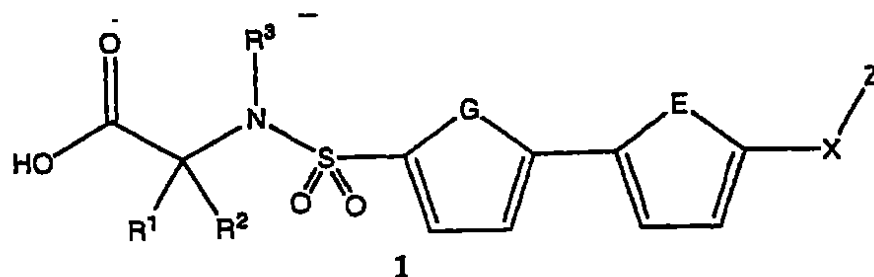
International application No.

PCT/US 03/40835

22

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The present invention relates to biaryl sulfonamides and their use as, for example, metalloproteinase inhibitors.



FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-6,26-27,69

Present claims 1-6,26-27,69 relate to an extremely large number of possible methods. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been not been carried out on the above-mentioned claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/40835

24

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D307/85 C07D209/42 C07D333/70 C07D413/04 C07D405/12
C07D235/24 C07D277/56 C07D409/12 C07D417/04 C07D495/04
C07D491/06 C07D407/04 C07D405/04 C07D263/58 C07D277/68

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 C07D

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, 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
X	EP 0 950 656 A (SHIONOGI & CO) 20 October 1999 (1999-10-20) Cpds. 164, 168	7-69
X	YOSHINORI TAMURA ET AL: "HIGHLY SELECTIVE AND ORALLY ACTIVE INHIBITORS OF TYPE IV COLLAGENASE (MMP-9 AND MMP-2) N-SULFONYLAMINO ACID DERIVATIVES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 41, no. 4, February 1998 (1998-02), pages 640-649, XP002911184 ISSN: 0022-2623 Cpds. 11e, 11g	7-69
A	WO 01/27084 A (PROCTER & GAMBLE) 19 April 2001 (2001-04-19) the whole document	7-69

-/--



Further documents are listed in the continuation of box C



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

20 August 2004

Date of mailing of the international search report

08/09/2004

Name and mailing address of the 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

Authorized officer

Fritz, M

27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/40835

25

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 00/51993 A (PROCTER & GAMBLE) 8 September 2000 (2000-09-08) the whole document -----	7-69

28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/40835

26

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0950656	A	20-10-1999	AU 715764 B2	10-02-2000
			AU 1319597 A	20-08-1997
			BR 9707010 A	20-07-1999
			EP 0950656 A1	20-10-1999
			HU 9903687 A2	28-03-2000
			NO 983376 A	14-09-1998
			NZ 325939 A	23-06-2000
			SK 98498 A3	13-04-1999
			US 6207698 B1	27-03-2001
			US 6150394 A	21-11-2000
			US 2003139379 A1	24-07-2003
			US 6441021 B1	27-08-2002
			CA 2242416 A1	31-07-1997
			CN 1214041 A	14-04-1999
			CZ 9802252 A3	16-12-1998
			WO 9727174 A1	31-07-1997
			JP 2001316254 A	13-11-2001
			PL 328270 A1	18-01-1999
			RU 2198656 C2	20-02-2003
			TR 9801419 T2	21-10-1998
			TW 575547 B	11-02-2004
			US 2003225043 A1	04-12-2003
			US 6235768 B1	22-05-2001
WO 0127084	A	19-04-2001	AU 8014500 A	23-04-2001
			BR 0014759 A	02-07-2002
			CA 2386485 A1	19-04-2001
			CN 1379762 T	13-11-2002
			CZ 20021161 A3	14-08-2002
			EP 1224171 A1	24-07-2002
			HU 0203118 A2	28-01-2003
			JP 2003519100 T	17-06-2003
			MA 25561 A1	01-10-2002
			NO 20021748 A	14-06-2002
			NZ 517983 A	30-01-2004
			PL 355764 A1	17-05-2004
			SK 5082002 A3	08-10-2002
			TR 200200977 T2	21-08-2002
			WO 0127084 A1	19-04-2001
			US 6696456 B1	24-02-2004
			US 2004142975 A1	22-07-2004
			ZA 200202207 A	09-10-2002
WO 0051993	A	08-09-2000	AU 767344 B2	06-11-2003
			AU 3711800 A	21-09-2000
			BR 0009244 A	16-04-2002
			CA 2366954 A1	08-09-2000
			CN 1362951 T	07-08-2002
			CZ 20013155 A3	16-01-2002
			EP 1165530 A2	02-01-2002
			HU 0201714 A2	28-10-2002
			JP 2002538146 A	12-11-2002
			NO 20014243 A	17-10-2001
			NZ 513830 A	28-09-2001
			PL 350452 A1	16-12-2002
			SK 12462001 A3	04-04-2002
			TR 200102524 T2	21-02-2002
			WO 0051993 A2	08-09-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/40835

27

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0051993	A	US 2003225074 A1	04-12-2003
		US 6566381 B1	20-05-2003
		ZA 200106966 A	13-03-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
7 de Julio de 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/061477 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 307/85, 209/42, 333/70, 413/04, 405/12, 235/24, 277/56, 409/12, 417/04, 495/04, 491/06, 407/04, 405/04, 263/58, 277/68

(74) Agentes: LUCCI, Joseph, y col , Woodcock Washburn LLP, One Liverty Place, 46th Floor, Filadelfia, PA 19103 (US)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/040835

(81) Estados Designados (nacional) 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) Fecha de Registro Internacional:
22 de Diciembre de 2003 (22 12 2003)

(25) Idioma de registro Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/526,840 4 de Diciembre de 2003 (04 12 2003) US

(84) Estados Designados (regional) ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (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, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) WYETH [US/US], Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US)

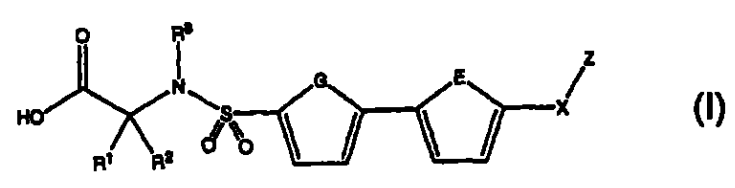
Declaración bajo Regla 4.17:
— declaración sobre divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad (Regla 4 17(v)) para todas las designaciones

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): LEVIN, Jeremy, Ian [US/US], 19 Long Meadow Drive, New City, NY 10956 (US) RUSH, Thomas, Saltmarsh, III [US/US], 34 Bow Street, Lexington, MA 02420 (US) LOVERING, Frank [US/US], 2 Sutton Place, Acton, MA 01720 (US) HU, Yonghan [CN/US], 1 Baron Park Lane, Burlington, MA 01803 (US) LI, Jianchang [US/US], 926 Maple Street, Carlisle, MA 01741 (US) LI, Wei [CN/US], 25 Lexington Drive, Acton, MA 01720 (US) WU, Jun, Jun [US/US], 33 Teel Street, Arlington, MA 02474 (US) HOTCHANDANI, Rajeev [IN/US], 46 Murdock Street, Somerville, MA 02145 (US) XIANG, Jason, Shaoyun [US/US], 3 River Street, Winchester, MA 01890 (US) DU, Xuemel [US/US], 130 Sierra Vista Lane, Valley Cottage, NY 10989 (US) COLE, Derek, Cecil [IE/US], 14 Renfrew Road, New City, NY 10956 (US)

Publicada:
— con reporte de búsqueda internacional
— con una declaración sobre divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad

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

(54) Título: BIARIL SULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE MMP



(57) Resumen: La presente invención se refiere a biaril sulfonamidas y a su uso como, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas
Fórmula (I)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 July 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/061477 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 307/85**,
209/42, 333/70, 413/04, 405/12, 235/24, 277/56, 409/12,
417/04, 495/04, 491/06, 407/04, 405/04, 263/58, 277/68

(US) COLE, Derek, Cecil [IE/US], 14 Renfrew Road,
New City, NY 10956 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2003/040835

(74) Agents: LUCCHI, Joseph, et al., Woodcock Washburn
LLP, One Livery Place, 46th Floor, Philadelphia, PA
19103 (US)

(22) International Filing Date:
22 December 2003 (22.12.2003)

(81) Designated States (*national*): 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, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/526,840 4 December 2003 (04.12.2003) US

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

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WYETH
[US/US], Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): LEVIN, Jeremy, Ian
[US/US], 19 Long Meadow Drive, New City, NY 10956
(US) RUSH, Thomas, Saltmarsh, III [US/US], 34 Bow
Street, Lexington, MA 02420 (US) LOVERING, Frank
[US/US], 2 Sutton Place, Acton, MA 01720 (US) HU,
Yonghan [CN/US], 1 Baron Park Lane, Burlington, MA
01803 (US) LI, Jianchang [US/US], 926 Maple Street,
Carlisle, MA 01741 (US) LI, Wei [CN/US], 25 Lexington
Drive, Acton, MA 01720 (US) WU, Jun, Jun [US/US],
33 Teel Street, Arlington, MA 02474 (US) HOTCHAN-
DANI, Rajeev [IN/US], 46 Murdock Street, Somerville,
MA 02145 (US) XIANG, Jason, Shaoyun [US/US], 3
River Street, Winchester, MA 01890 (US) DU, Xuemel
[US/US], 130 Sierra Vista Lane, Valley Cottage, NY 10989

Declaration under Rule 4.17:

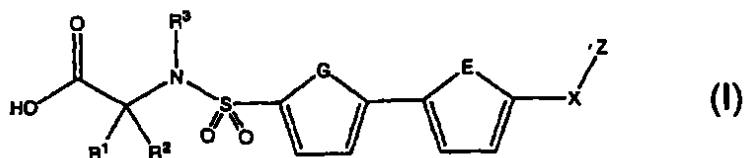
— as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of
novelty (Rule 4.17(v)) for all designations

Published:

— with international search report
— with a declaration as to non-prejudicial disclosures or ex-
ceptions to lack of novelty

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: BIARYL SULFONAMIDES AS MMP INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention relates to biaryl sulfonamides and their use as, for example, metalloproteinase inhibitors
Formule (I)

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-06-01-358
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

EN LA OFICINA INTERNACIONAL DE LA OMPI

Ante la IPEA/EPO

(Autoridad Examinadora Preliminar Internacional/Oficina Europea de Patentes)

para el Tratado de Cooperación de Patentes

VIA FACSIMIL (41-22) 338.89.65

En re solicitud de: Wyeth
Solicitud Internacional No.: PCT/US2003/40835
Fecha de Presentación Internacional: 22 de diciembre de 2003
Título: BIARIL SULFONAMIDAS Y METODOS
PARA SU USO
Expediente No.: WYNC-0781

International Bureau of WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

Respetado Señor:

Solicitud para Adición del Solicitante/Inventor Bajo la Regla 92 bis

Por el presente solicitamos la adición de Steve Yikkai TAM como Solicitante/Inventor (para los Estados Unidos de América únicamente). Adjunto se

encuentra una copia de la Forma de Solicitud del PCT (página 4) que refleja este cambio.

Favor notificarle a las oficinas elegidas para la corrección.

Presentado respetuosamente,
(firma: ilegible)
Brian J. Hubbard, Teg. No. 45.873
Apoderado para el Solicitante

Fecha: 28 de abril de 2006

WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place -- 46th Floor
Philadelphia, PA 19103
(215) 568-3100

cc: U.S. Receiving Office (Via Fax No. 703-305-3230)
European Patent Office (Via Fax No. +31-70-340-3016)

Continuación de la Casilla No III SOLICITANTES ADICIONALES Y/O INVENTORES (ADICIONALES) <i>Si no se usa ninguna de las siguientes sub-casillas, esta hoja no debe incluirse en la solicitud.</i>	
Nombre y dirección: (Apellido seguido del nombre, para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado del solicitantes (v.g país) de residencia si no se indica un Estado de residencia a continuación.) DU, Xuemei 130 Sierra Vista Lane Valley Cottage, New York 10989 United States of America	Esta persona es. ☐ sólo el solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ sólo el inventor (si se marca esta casilla, no llene a continuación) Registro del solicitante No. ante la Oficina:
Estado (es decir, país) de nacionalidad: EE UU.	Estado (es decir, país) de residencia EE.UU.
☐ Esta persona es todos los Estados solicitante para. Estados designados	☐ todos los Estados excepto los Estados Unidos de América ☒ sólo los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria
Nombre y dirección. (Apellido seguido del nombre; para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado del solicitantes (v.g país) de residencia si no se indica un Estado de residencia a continuación.) COLE, Derek Cecil 14 Renfrew Road New City, New York 10956 United States of America	Esta persona es: ☐ sólo el solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ sólo el inventor (si se marca esta casilla, no llene a continuación) Registro del solicitante No ante la Oficina
Estado (es decir, país) de nacionalidad: IE	Estado (es decir, país) de residencia: EE.UU
☐ Esta persona es todos los Estados solicitante para. Estados designados	☐ todos los Estados excepto los Estados Unidos de América ☒ sólo los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria
Nombre y dirección (Apellido seguido del nombre; para una entidad legal, designación oficial completa La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado del solicitantes (v.g. país) de residencia si no se indica un Estado de residencia a continuación.) TAM, Steve Yikkai 88 Woodside Avenue Wellesley, MA 02482 United States of America	Esta persona es: ☐ sólo el solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ sólo el inventor (si se marca esta casilla, no llene a continuación.) Registro del solicitante No ante la Oficina:
Estado (es decir, país) de nacionalidad EE.UU.	Estado (es decir, país) de residencia: EE UU

Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados Unidos de América ☐ sólo los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
Nombre y dirección. (Apellido seguido del nombre; para una entidad legal, designación oficial completa. La dirección debe incluir el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en esta Casilla es el Estado del solicitantes (v.g. país) de residencia si no se indica un Estado de residencia a continuación)	Esta persona es ☐ sólo el solicitante ☒ solicitante e inventor ☐ sólo el inventor (si se marca esta casilla, no llene a continuación) Registro del solicitante No. ante la Oficina:
Estado (es decir, país) de nacionalidad: EE.UU. Estado (es decir, país) de residencia: EE.UU	
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto los Estados Unidos de América ☐ sólo los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en la Casilla Suplementaria	
☐ Solicitantes adicionales y/o inventores (adicionales) se indican en una hoja a continuación.	

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 1 de junio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

34

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO
Before the IPEA/EPO
for the Patent Cooperation Treaty
VIA FACSIMILE (41-22) 338.89.65

In re application of Wyeth
International Application No.: PCT/US2003/40835
International Filing Date: 22 December 2003
Title. BIARYL SULFONAMIDES AND METHODS FOR USING
 SAME
Docket No : WYNC-0781

International Bureau of WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

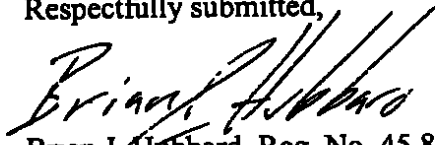
Dear Sir

Request for Addition of Applicant/Inventor Under Rule 92bis

We hereby request the addition of Steve Yikka TAM as an Applicant/Inventor
(for the United States of America only). Attached is a copy of the PCT Request Form (page 4)
reflecting this change

Please notify the elected offices of the correction

Respectfully submitted,



Brian J. Hubbard, Reg No. 45,873
Attorney for Applicant

Date: April 28, 2006

WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place - 46th Floor
Philadelphia, PA 19103
(215) 568-3100

cc: U.S. Receiving Office (Via Fax No. 703-305-3230)
 European Patent Office (Via Fax No. +31-70-340-3016)

37

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS

If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) DU, Xuemei 130 Sierra Vista Lane Valley Cottage, New York 10989 United States of America	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No. with the Office
---	--

State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence US
--	--

This person is applicant for the purposes of ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) COLE, Derek Cecil 14 Renfrew Road New City, New York 10956 United States of America	This person is ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No with the Office
---	---

State (that is, country) of nationality IE	State (that is, country) of residence US
--	--

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box
--

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below) TAM, Steve Yikkai 88 Woodside Avenue Wellesley, MA 02482 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No with the Office
--	--

State (that is, country) of nationality US	State (that is, country) of residence US
--	--

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name, for a legal entity, full official designation The address must include postal code and name of country The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below)	This person is. ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below) Applicant's registration No with the Office:
---	--

State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence
--	---------------------------------------

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

BIARIL SULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE MMP**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a biaril sulfonamidas y a su uso como, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasa.

BIARIL SULFONAMIDAS COMO INHIBIDORES DE MMP

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a biaril sulfonamidas y su uso como, por
ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

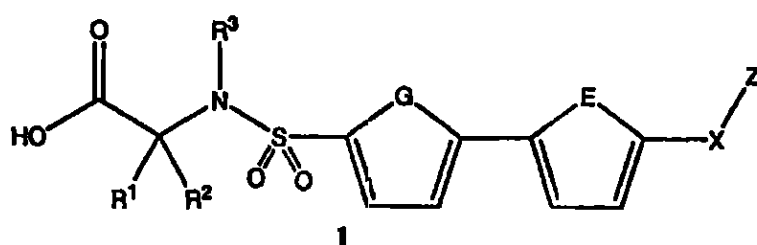
Las metaloproteinasas, incluyendo las metaloproteinasas de matriz y las
agrecanasas, se sabe que tienen un papel en la desintegración del tejido
conectivo. Las metaloproteinasas de matriz ("MMP") constituyen una
superfamilia de enzimas proteolíticas que están genéticamente relacionadas y
son capaces de degradar casi todos los constituyentes de la matriz extracelular
y de la membrana basal que restringen el movimiento celular. Las
agrecanasas, miembros de la familia de proteínas ADAMTS (Una desintegrina
y metaloproteinasa con motivos de trombospondina), escinden el agregano, un
componente del cartílago también conocido como el proteoglicano de sulfato de
condroitina agregante grande.

Las MMP y las agrecanasas pueden degradar diversos componentes del
tejido conectivo, incluyendo colágeno y proteoglicano. En ausencia de controles
naturales sobre esta actividad, puede ocurrir una diversidad de patologías y
efectos no deseables. De hecho, se sabe que las MMP y las agrecanasas
juegan un papel en muchos trastornos en los que ocurre
degradación/destrucción de proteína extracelular, tales como cáncer,
osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva
crónica ("COPD"), aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la
edad, infarto de miocardio, ulcera péptica y otras enfermedades de la
superficie ocular, hepatitis, aneurismas de aorta, tendinitis, enfermedades del
sistema nervioso central, cicatrización anormal de heridas, angiogénesis,
estenosis, cirrosis, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, enfermedad injerto
contra hospedador, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, choque,
degeneración de los discos intervertebrales, apopleja, osteopenia, y
enfermedades periodontales.

Por lo tanto, se necesitan inhibidores de metaloproteinasas, incluyendo inhibidores de MMP y de agrecanasas. Adicionalmente, los inhibidores selectivos dirigidos frente a MMP y agrecanasas específicos son valiosos para evitar efectos secundarios potenciales.

5 SUMARIO DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de biaril sulfonamida. Los compuestos preferidos de la invención son los de la fórmula 1.



10 en la que:

R^1 y R^2 son, independientemente, H, $\text{CH}(\text{OH})R^4$, fenilo, heteroarilo, o alquilo C1-C6, con la condición de que, cuando R^1 o R^2 es $\text{CH}(\text{OH})R^4$, entonces Z esté sustituido con $\text{NR}^4\text{SO}_2R^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4R^5$, heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo C3-C6;

15 R^3 es H o alquilo C1-C6;

R^4 y R^5 son, independientemente con respecto a cada suceso, un enlace con el otro, H, alquilo C1-C6, o fenilo;

G y E son, independientemente, S, O, $\text{N}(R^4)$, $\text{C}(R^6)=\text{C}(R^6)$, o $\text{N}=\text{C}(R^6)$;

20 R^6 es, independientemente con respecto a cada suceso, H, halógeno, NR^4R^5 , $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$, $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$, $\text{NR}^4\text{SO}_2R^5$, $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})R^5$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$, NO_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^4R^5$, SO_2R^4 , OR^4 , $\text{C}(=\text{O})R^4$, COOR^4 , CONR^4R^5 , CN, fenilo, heteroarilo, alquilo C1-C6, alquénilo C2-C6, o alquínilo C2-C6;

X es $\text{N}(R^3)\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{OS}(\text{O}_2)$, NHSO_2 , OCH_2 , $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, o $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$; y

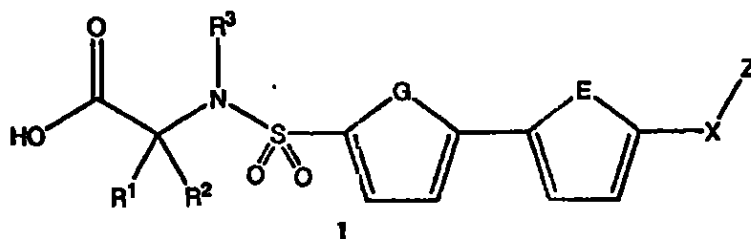
25 Z es al menos un resto heteroarilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para el uso de compuestos de biaril sulfonamida para modular y, preferiblemente, inhibir las metaloproteinasas. Los métodos preferidos implican poner en contacto *in vitro* e *in vivo* la metaloproteinasa con una biaril sulfonamida. Los métodos preferidos de este tipo son aquellos en que la actividad de la metaloproteinasa se determina antes o después de dicho contacto y, opcionalmente, la determinación se usa para evaluar el grado al que el compuesto modula la actividad de la enzima.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que los compuestos de biaril sulfonamida de la presente invención son útiles en la inhibición de metaloproteinasas. Además, algunos compuestos muestran gran especificidad por algunas metaloproteinasas. Dichos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, COPD, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, infarto de miocardio, úlcera corneana y otras enfermedades de la superficie ocular, hepatitis, aneurismas de aorta, la tendinitis, enfermedades del sistema nervioso central, cicatrización anormal de heridas, angiogénesis, restenosis, cirrosis, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, enfermedad injerto contra hospedador, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, choque, degeneración de los discos intervertebrales, apoplejía, osteopenia, y enfermedades periodontales. La metaloproteinasa es preferiblemente la Gelatinasa A (MMP-2), la Metaloelastasa de macrófago (MMP-12), la Colagenasa-3 (MMP-13), o la Agrecanasa-1 (ADAMTS4). Más preferiblemente, la metaloproteinasa es MMP-13.

Los compuestos preferidos de la invención son los de fórmula 1.



en la que:

R^1 y R^2 son, independientemente, H, $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^4$, fenilo, heteroarilo, o alquilo C1-C6, con la condición de que, cuando R^1 o R^2 es $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^4$,
 5 entonces Z está sustituido con $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo C3-C6;

R^3 es H o alquilo C1-C6,

R^4 y R^5 son, independientemente con respecto a cada suceso, un enlace con el otro, H, alquilo C1-C6, o fenilo,

10 G y E son, independientemente, S, O, $\text{N}(\text{R}^4)$, $\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^6)$, o $\text{N}=\text{C}(\text{R}^6)$;

R^6 es, independientemente con respecto a cada suceso, H, halógeno, NR^4R^5 , $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$, $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$, NO_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO_2R^4 , OR^4 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, COOR^4 , CONR^4R^5 , CN, fenilo, heteroarilo, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, o alquinilo C2-C6;

15 X es $\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{OS}(\text{O}_2)$, NHSO_2 , OCH_2 , $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, o $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$; y

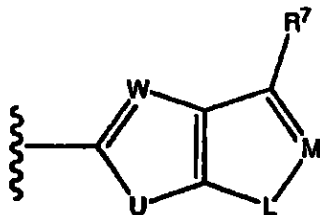
Z es al menos un resto heteroarilo

Cuando es distinto de H, R^1 puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, CO_2R^4 , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, fenilo o heteroarilo.

20 Cuando es distinto de H, R^3 puede estar opcionalmente sustituido con NR^4R^5 , $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$, $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$, NO_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO_2R^4 , OR^4 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, COOR^4 , CONR^4R^5 , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

En una realización, cada R^6 está opcionalmente sustituido con NR^4R^5 ,
 25 $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$, $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, NO_2 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, SO_2R^4 , OR^4 , $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, COOR^4 , CONR^4R^5 , CN, fenilo o heteroarilo.

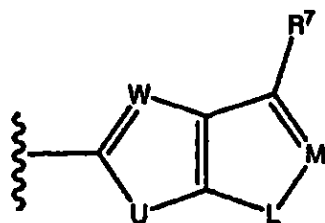
En una realización, Z es un anillo de 5 miembros. En otra realización, Z es bicíclico. En otra realización mas, Z es furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, isotriazol, tiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol y furazano, o



donde:

- U se selecciona entre S, O, y N(R⁴);
- W se selecciona entre C(R⁶), y N;
- 10 M se selecciona entre C(R⁶), y N;
- L se selecciona entre C(R⁶)=C(R⁶), C(R⁶)=N, y N(R⁴);
- R⁷ se selecciona entre un enlace con R⁶, H, halógeno, NR⁴R⁵, N[(CH₂)₂]₂O, N[(CH₂)₂]₂NR⁴, NHSO₂R⁴, NR⁴C(=O)R⁵, NHC(=O)OR⁴, NO₂, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R⁴, OR⁴, C(=O)R⁴, COOR⁴, CONR⁴R⁵, CN, fenilo, heteroarilo,
- 15 alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, y alquino C2-C6, cada uno opcionalmente sustituido con NR⁴R⁵, N[(CH₂)₂]₂O, N[(CH₂)₂]₂NR⁴, NHSO₂R⁴, NR⁴C(=O)R⁵, NHC(=O)OR⁴, NO₂, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R⁴, OR⁴, C(=O)R⁴, COOR⁴, CONR⁴R⁵, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, y
- R⁶ se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6,
- 20 opcionalmente sustituidos con NR⁴R⁵, N[(CH₂)₂]₂O, N[(CH₂)₂]₂NR⁴, NR⁴SO₂R⁵, NR⁴C(=O)R⁵, NHC(=O)OR⁴, NO₂, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R⁴, C(=O)R⁴, COOR⁴, CONR⁴R⁵, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

Preferiblemente, Z es:



donde:

U se selecciona entre S, O, y $N(R^4)$;

W se selecciona entre $C(R^6)$, y N;

5 M se selecciona entre $C(R^6)$, y N;

L se selecciona entre $C(R^6)=C(R^6)$, $C(R^6)=N$, y $N(R^4)$;

R^7 se selecciona entre un enlace con R^6 , H, halógeno, NR^4R^5 , $N[(CH_2)_2]_2O$, $N[(CH_2)_2]_2NR^4$, $NHSO_2R^4$, $NR^4C(=O)R^5$, $NHC(=O)OR^4$, NO_2 , $SO_2NR^4R^5$, SO_2R^4 , OR^4 , $C(=O)R^4$, $CCOR^4$, $CONR^4R^5$, CN, fenilo, heteroarilo, y
 10 alquilo C1-C6, alquenido C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno opcionalmente sustituido con NR^4R^5 , $N[(CH_2)_2]_2O$, $N[(CH_2)_2]_2NR^4$, $NHSO_2R^4$, $NR^4C(=O)R^5$, $NHC(=O)OR^4$, NO_2 , $SO_2NR^4R^5$, SO_2R^4 , OR^4 , $C(=O)R^4$, $COOR^4$, $CONR^4R^5$, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, y

R^6 se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6,
 15 opcionalmente sustituidos con NR^4R^5 , $N[(CH_2)_2]_2O$, $N[(CH_2)_2]_2NR^4$, $NR^4SO_2R^5$, $NR^4C(=O)R^5$, $NHC(=O)OR^4$, NO_2 , $SO_2NR^4R^5$, SO_2R^4 , $C(=O)R^4$, $COOR^4$, $CONR^4R^5$, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

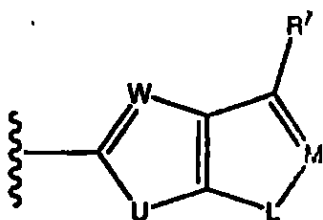
En otra realización:

R^3 es H;

20 G es $C(H)=C(H)$;

E es $C(H)=C(H)$ o $N=C(H)$,

X es $NHC(=O)$, o OCH_2 ; y



Z es

donde:

U se selecciona entre S, O, y N(R⁴);

W se selecciona entre C(R⁶), y N;

5 M se selecciona entre C(R⁶), y N;

L se selecciona entre C(R⁶)=C(R⁶), C(R⁶)=N, y N(R⁴);

R⁷ se selecciona entre un enlace con R⁶, H, halógeno, NR⁴R⁵, N[(CH₂)₂]₂O, N[(CH₂)₂]₂NR⁴, NH₂SO₂R⁴, NR⁴C(=O)R⁵, NHC(=O)OR⁴, NO₂, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R⁴, OR⁴, C(=O)R⁴, COOR⁴, CONR⁴R⁵, CN, fenilo, heteroarilo, y
 10 alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno opcionalmente sustituido con NR⁴R⁵, N[(CH₂)₂]₂O, N[(CH₂)₂]₂NR⁴, NH₂SO₂R⁴, NR⁴C(=O)R⁵, NHC(=O)OR⁴, NO₂, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R⁴, OR⁴, C(=O)R⁴, COOR⁴, CONR⁴R⁵, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, y

R⁶ se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, opcionalmente sustituidos con NR⁴R⁵, N[(CH₂)₂]₂O, N[(CH₂)₂]₂NR⁴, NR⁴SO₂R⁵, NR⁴C(=O)R⁵, NHC(=O)OR⁴, NO₂, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R⁴, C(=O)R⁴, COOR⁴, CONR⁴R⁵, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

Preferiblemente.

E es C(H)=C(H);

20 U es O;

W es C(H), o C(CH₃);

M es C(R⁹), donde R⁹ es H, halógeno, alquilo C1-C6, o CN; y

L es C(H)=C(H).

El término "alquilo", como se usa en este documento, se use solo o
 25 como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido e incluye, aunque sin limitación, cadenas lineales y

ramificadas que contienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, salvo que se especifique explícitamente de otra manera. Por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, i-butilo y t-butilo están incluidos en el término "alquilo". Alquilo C1-C6 incluye grupos alifáticos de
5 cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 carbonos. Se incluyen específicamente las cadenas de hidrocarburos alifáticos que están opcionalmente sustituidos, dentro de la definición de "alquilo".

El número de carbonos, como se usa en las definiciones en este documento, se refiere al esqueleto de carbonos y a las ramificaciones de
10 carbonos, pero no incluye átomos de carbono en los sustituyentes, tales como sustituciones alcoxi y similares.

El término "alquenilo", como se usa en este documento, se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido e incluye, aunque sin limitación, cadenas lineales y
15 ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace. Preferiblemente, el resto alquenilo tiene 1 ó 2 dobles enlaces. Dichos restos alquenilo pueden existir en conformaciones E o Z, y los compuestos de esta invención incluyen ambas conformaciones. Los alquénilos C2-C6 incluyen cadenas lineales o ramificadas de 2 a 6 carbonos que tienen al
20 menos un doble enlace carbono-carbono. Se incluyen específicamente las cadenas de hidrocarburos alifáticos que están opcionalmente sustituidos, dentro de la definición de "alquenilo". Los heteroátomos, tales como O, S o NR^4R^5 unidos a un alquenilo, no deben estar unidos a un átomo de carbono que participa en un doble enlace

25 El término "alquinilo" se refiere a un resto hidrocarburo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los alquínilos C2-C6 incluyen cadenas lineales o ramificadas de 2 a 6 carbonos que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un resto hidrocarburo saturado
30 monovalente monocíclico, bicíclico, tricíclico, condensado, entrecruzado o espiro, donde los átomos de carbono están localizados dentro o fuera del

sistema de anillo. Cualquier posición apropiada del anillo del resto cicloalquilo puede estar covalentemente unida a la estructura química definida. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, grupos químicos tales como ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, espiro[4.5]decanilo, y homólogos, isómeros y similares. Cicloalquilos C3-C6 incluye anillos saturados monocíclicos de 3 a 6 carbonos, opcionalmente sustituidos con R⁶.

“Heteroarilo” se refiere a un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados entre el grupo compuesto por átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre, en el anillo y que puede estar condensado a un anillo carbocíclico o heterocíclico en cualquier posición posible.

“Heterocicloalquilo” se refiere a un anillo saturado de 5 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

El término “fenilo”, como se usa en este documento, se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

Un resto opcionalmente sustituido puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados para un resto fenilo o heteroarilo pueden seleccionarse independientemente entre H, halógeno, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, NR⁴R⁵, N[(CH₂)₂]₂O, N[(CH₂)₂]₂NR⁴, NHSO₂R⁴, NR⁴C(=O)R⁵, NHC(=O)OR⁴, NO₂, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R⁴, OR⁴, C(=O)R⁴, COOR⁴, CONR⁴R⁵, y CN.

Cuando dichos restos están sustituidos, por ejemplo, pueden estar típicamente mono-, di-, tri- o per-sustituidos. Los ejemplos para un sustituyente halógeno incluyen 1-bromovinilo, 1-fluorovinilo, 1,2-difluorovinilo, 2,2-difluorovinilo, 1,2,2-trifluorovinilo, 1,2-dibromoetano, 1,2-difluoroetano, 1-fluoro-2-bromoetano, CF₂CF₃, CF₂CF₂CF₃, y similares.

El término “halógeno” incluye bromo, cloro, floro y yodo.

Por cuestión de simplicidad, no se representan los puntos de conexión ("·") Cuando un átomo o compuesto se describe para definir una variable, se sobreentiende que reemplaza a la variable de modo que satisfaga la valencia del átomo o compuesto. Por ejemplo, cuando L es $C(R^8)=C(R^8)$, ambos átomos de carbono forman parte del anillo para satisfacer sus valencias respectivas. Asimismo, cuando están presentes sustituyentes divalentes, se entiende que no están limitados al orden enumerado, por ejemplo, como se usa en esta memoria descriptiva, "OCH₂" engloba CH₂O y OCH₂.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a sales derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, canforsulfónico, y ácidos aceptables igualmente conocidos cuando un compuesto de esta invención contiene un resto básico. Las sales también pueden formarse a partir de bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio, litio o potasio, cuando un compuesto de esta invención contiene un grupo carboxilato o fenólico, o restos similares capaces de formar sales de adición de bases.

El término "paciente", como se usa en este documento, se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano.

Los términos "administrar" o "administración", como se usan en este documento, se refieren a administrar directamente un compuesto o composición a un paciente, o a administrar un derivado de profármaco o un análogo del compuesto a un paciente, que formará una cantidad equivalente de compuesto o sustancia activa dentro del cuerpo del paciente.

El término "vehículo", como se usa en este documento, abarcará vehículos, excipientes y diluyentes.

Los compuestos de esta invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico y algunos de los compuestos de esta invención pueden

49

cotener uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, dar lugar a
 isómeros ópticos y diastereómeros. Aunque en la fórmula I se muestran sin
 tener en cuenta la estereoquímica, la presente invención incluye dichos
 isómeros ópticos y diastereómeros; así como los estereoisómeros R y S
 5 racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; así como otras mezclas de
 los estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los
 mismos. Cuando se prefiere un estereoisómero, en algunas realizaciones
 puede proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente.
 Por tanto, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero
 10 correspondiente se refiere a un compuesto que está aislado o separado
 mediante técnicas de separación, o preparado libre del enantiómero
 correspondiente. "Sustancialmente libre", como se usa en este documento,
 significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente
 mayor de un estereoisómero, preferiblemente con menos de aproximadamente
 15 el 50% del otro, más preferiblemente menos de aproximadamente el 75%, e
 incluso más preferiblemente menos de aproximadamente el 90%

Entre los grupos R^1 y R^2 observados anteriormente se prefiere alquilo C1-C6.

Entre los grupos R^3 observados anteriormente se prefiere H

20 Entre los grupo R^4 y R^5 observados anteriormente se prefiere alquilo C1-C6.

Entre los grupos G y E observados anteriormente se prefiere $C(H)=C(H)$.

Entre los grupos U observados anteriormente, se prefiere O y S.

25 Entre los grupos W observados anteriormente, se prefiere $C(H)$ y $C(CH_3)$

Entre los grupos M observados anteriormente, se prefiere CR^6

Entre los grupos L observados anteriormente, se prefiere $CH=CH$.

Entre los grupos R^7 observados anteriormente se prefiere cualquier grupo distinto de H.

30 Se prefieren los siguientes compuestos:

$N-\{4'-[(1\text{-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}]-1',1'\text{-bifenil-4-il}\}\text{sulfonil}\}$ glicina;

- ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- N-({4'-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil}glicina;
- (4'-{[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-
- 5 valina;
- N-({4'-{[(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-({4'-{[(5-nitro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 10 N-({4'-{[(5-amino-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-({4'-{[(5-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-il)-carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina,
- N-({4'-{[(5-(acetilamino)-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-
- 15 il)sulfonil]-L-valina;
- 4'-[(5-bencenosulfonilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina;
- N-({4'-{[(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 20 4'-[(benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina;
- 4'-[(4-benciloxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina;
- 4'-{[4-(1-carboxi-etoxi)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonil-L-valina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-
- 25 asparagina;
- ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-histidina,
- 30 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-leucina;

- ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 5 ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- 10 ácido L-2-{4'-[(4-(2-ciclopropil-etil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-2-{4'-[(4-(3-metoxi-Z-propenil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- 15 ácido L-2-{4'-[(4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 20 ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(4-metil-pentil)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-(3-metoxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- 25 ácido L-2-{4'-[(4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-2-{4'-[(4-(3-dimetilamino-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-2-{4'-[(4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 30

- ácido L-2-(4'-[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico;
- 5 ácido L-2-(4'-[4-(metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-2-(4'-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-3-hidroxi-2-(4'-[5-(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)piridin-2-il)bencenosulfonilamino)butírico;
- 10 ácido L-2-(4'-[5-(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)piridin-2-il)bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-2-(4'-[5-(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)piridin-2-il)bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico;
- 15 ácido D-2-(4'-[4-(metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-2-(4'-[4-(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonil)metil-amino)-3-metil-butírico;
- sal trietilamina del ácido L-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-metilcarbamoil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico;
- 20 sal trietilamina del ácido 2-(4'-[4-(4-dimetilcarbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-2-(4'-[4-(4,6-dimetoxi-3,7-dimetil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- 25 ácido 2-(4'-[5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-2-(4'-[4-(4-carbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- ácido L-2-(4'-[4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- 30

- ácido L-2-{4'-[(4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 5 ácido L-2-{4'-[(4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 10 ácido L-2-{4'-[(1H-bencimidazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 15 ácido L-2-{4'-[(4-{acetil-metil-amino}-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-(3,3-dimetil-butil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 20 ácido L-2-{4'-[(3-etil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- 25 ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico,
- ácido L-2-{4'-[(4-amino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- ácido L-2-{4'-[(4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 30

- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}metil-amino)-3-metil-butírico;
- 5 ácido L-3-hidroxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)thiazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 10 ácido L-2-{4'-[(4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 15 ácido L-2-{4'-[(4-etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 20 ácido L-2-{4'-[(4-(1,1-dioxo-1⁸-isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido D-3-metil-2-{4'-[(3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 25 ácido D-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)metil-amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- 4-{5-[(benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonil-L-valina;
- N-{4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-N-metil-D-valina;
- 30 N-{4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-N-metil-L-valina;

- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metilglicina;
 ácido (S)-2-{4'-[(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- 5 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-(piridin-3-ilmetil)-L-valina;
 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-L-valina;
 N-[(4'-[(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-
- 10 L-valina;
 N-[(4'-[(5-bromo-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
 N-[(4'-[(4-metil-3,4,5,6-tetrahidrofuro[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 15 N-[(4'-[(5-etil-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
 N-[(4'-[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
 N-[(4'-[(5-etil-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-
- 20 bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina,
 N-[(4'-[(4-(benciloxi)-5-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
 N-[(4'-[(5-etil-4-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 25 N-[(4'-[(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
 N-[(4'-[(4-(hidroximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
 N-[(4'-[(3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-
- 30 il)sulfonil]-L-valina;

- N-[(4'-{[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 5 N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[4-(1,2-dihidroxielil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina.
- 10 N-metil-N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[4-(1,2-dihidroxielil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-L-valina;
- N-[(4'-{[4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 15 N-[(4'-{[4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina,
- N-[(4'-{[4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato;
- N-[(4'-{[(4-isopropoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 20 N-[(4'-{[(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 25 ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- 30

- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 5 ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico,
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 10 ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 15 ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 20 ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 25 ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(5-(1-cloro-vinil)-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- 30

- ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(5-metil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- 5 ácido (S)-2-{4'-[(5-hidroximetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico,
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico,
- 10 ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-cloro-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 15 ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-trifluorometil-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico,
- 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido
- 20 D-benzofuran-2-carboxílico;
- 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico,
- 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido
- 25 ácido D-2-{4'-(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido D-2-{4'-(benzotiazol-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido D-3-metil-2-{4'-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 30

- ácido D-3-metil-2-[4'-(3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico;
- ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-ilmetoxi)-3'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico;
- 5 ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico;
- ácido L-2-[4'-(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico,
- ácido L-2-[4'-(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico,
- 10 N-[(4'-(2-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valina;
- N-[(4'-(3-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valina;
- ácido L-2-[4'-(4-etil-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico;
- 15 N-[(4'-[[4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metoxi]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-[[5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il]metoxi]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-[[5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il]metoxi]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valina;
- 20 N-[(4'-[[5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il]metil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina,
- ácido L-2-[4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico;
- 25 ácido D-2-[4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico;
- ácido L-3-metil-2-[4'-[(nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino]butírico;
- ácido L-3-metil-2-[4'-[(1-metil-nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino]butírico;
- 30

- ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 5 ácido L-2-{4'-[(4-etoxycarbonilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-metoxycarbonilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-carboximetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 10 ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido L-2-{4'-[(4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 15 ácido L-2-{4-{5-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonilamino}-3-metil-butírico;
- N-{4'-[(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil-L-valina;
- ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfonilmetil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-
- 20 butírico;
- ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfonilmetil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(3-(4-cloro-fenil)isoxazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 25 ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico,
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)amino]bifenil-4-
- 30 sulfonilamino}butírico;

- ácido (S)-3-metil-2-[4'-(tiofen-2-sulfonilamino)bifenil-4-sulfonilamino]butírico;
- ácido (R)-3-metil-2-[4'-(tiofen-2-sulfonilamino)bifenil-4-sulfonilamino]butírico;
- 5 ácido (R)-2-{4'-[(furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (R)-3-metil-2-{4'-[(tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico,
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 10 ácido (S)-2-{4'-[(furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 15 ácido (S)-2-{4'-[4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[[3-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 20 ácido (S)-2-{4'-[(4-carbamoilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[[4-(2-amino-etoxi)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 25 ácido (S)-2-{4'-[[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- N-[(4'-[[[5-cloro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-[[[5-bromo-1-furoil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 30 N-[(4'-[[[7-nitro-1H-indol-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;

- N-[(4'-{[(2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[5-(2-nitrofenil)-2-furoil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-1,3-tiazol-4-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[(1-*terc*-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[(3-cloro-1-benzolico-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina,
- N-[(4'-{[3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-alanina;
- N-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valina;
- N-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-norvalina;
- N-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-norvalina;
- ácido N-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-aspartico;
- ácido N-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-aspartico;
- N-2-[(4'-{(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-glutamina;

- N-2-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-glutamina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-histidina;
- 5 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-histidina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-iso-leucina;
- 10 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-iso-leucina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-leucina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-leucina;
- 15 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-norleucina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-norleucina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-
- 20 fenilalanina,
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-fenilalanina,
- 1-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-prolina;
- 25 1-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-prolina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-triptófano;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-
- 30 triptófano;

- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-N-metilglicina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-2-metilalanina;
- 5 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-N-metil-L-alanina;
- ácido 1-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)amino]ciclopentanocarboxílico;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-N-
- 10 metilvalina,
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-3-metil-L-valina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-2-metilleucina,
- 15 ácido N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-glutámico;
- ácido (2R)-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)amino](fenil)acético;
- ácido [(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)amino](tien-2-il)acético,
- 20 ácido (2S)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)amino]-5-metoxi-5-oxopentanoico;
- ácido 3-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)amino]-3-fenilpropanoico,
- 25 ácido 2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)amino]-4-fenilbutanoico;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-tirosina;
- N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-
- 30 tirosina,

- ácido (2S)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-4-*tert*-butoxi-4-oxobutanoico;
- ácido (2R)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-4-*tert*-butoxi-4-oxobutanoico;
- 5 ácido (2S)-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino](2,3-dihidro-1H-inden-2-il)acético;
- N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-O-metil-L-tirosina;
- ácido [(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino](1-metil-1H-indol-5-il)acético;
- 10 ácido [(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino](1-benzotien-5-il)acético;
- N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-4-nitro-L-fenilalanina;
- 15 N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-3-(2-naftil)alanina;
- N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-beta-metilfenilalanina;
- N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-
- 20 L-triptofano;
- N-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-5-fenilglutamina;
- N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-4,4,4,4',4',4'-hexafluorovalina;
- 25 4-amino-N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-fenilalanina;
- ácido (2R)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-5-(benciloxi)-5-oxopentanoico;
- N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-1-bencil-
- 30 L-histidina; y

N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-O-bencil-L-tirosina.

Los compuestos particularmente preferidos son:

- ácido L-2-{4'-[4-(3-metoxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico,
- 5 ácido L-3-metil-2-{4'-[3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico;
- ácido D-2-{4'-[4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- 10 ácido L-2-{4'-[4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-3-metil-2-{4'-[3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico;
- ácido L-2-{4'-[4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- 15 ácido L-2-{4'-[4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico;
- ácido L-3-metil-2-{4'-[3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico;
- 20 N-[(4'-{[(5-etil-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino})-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino})-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[(5-etil-4-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino})-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 25 N-[(4'-{[(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino})-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- N-[(4'-{[(3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino})-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina;
- 30 N-[(4'-{[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino})-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina,

- N-[(4'-{[4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina;
- N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina;
- 5 N-[(4'-{[4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina;
- N-[(4'-{[4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina;
- 10 N-[(4'-{[4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato;
- ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- 15 ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico;
- ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- 20 ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 25 ácido (S)-2-{4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,
- ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico;
- 30 ácido (S)-2-{4'-[(5-metil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico,

~
~
~
~
~

farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de biaril sulfonamida y uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de dichos vehículos son bien conocidos para los especialistas en la técnica y se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, los descritos en 5 *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*, 17ª edición, ed Alfonso R Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son los compatibles con los otros ingredientes en la formulación y 10 biológicamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, solos o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que pueden también actuar como agentes aromatizantes, 15 lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, de relleno, emolientes, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes distegranes de comprimidos o materiales de encapsulamiento. Se formulan de un modo convencional, por ejemplo, de un modo similar al usado para agentes antihipertensivos, diuréticos y β -bloqueantes conocidos. Las formulaciones 20 orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualquier forma oral usada convencionalmente, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas bucales, trociscos, grageas y líquidos, suspensiones o soluciones orales. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está mezclado con el ingrediente activo finamente 25 dividido. En comprimidos, el ingrediente activo es mezclado con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias, en proporciones adecuadas, y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente hasta un 99% del ingrediente activo.

Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto o compuestos 30 activos con cargas y/o diluyentes inertes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, patata o

tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalinas o microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc

- Las formulaciones de comprimidos útiles pueden formarse mediante métodos convencionales de compresión, granulación en húmedo o granulación en seco, y pueden utilizar diluyentes, agentes enlazantes, lubricantes, disgregantes, agentes de modificación superficial (incluyendo tensioactivos), agentes de suspensión o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitación, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polivinilpirrolidona, ácido algínico, goma arábiga, goma de xantano, citrato sódico, silicatos complejos, carbonato cálcico, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato cálcico lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.
- Los agentes de modificación superficial preferidos incluyen agentes de modificación superficial no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes de modificación de superficie incluyen, aunque sin limitación, poloxamer 188, cloruro de benzalconio, estearato cálcico, alcohol cetosteárilico, cera emulsionante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato sódico, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina. Las formulaciones orales de este documento pueden utilizar formulaciones convencionales de liberación retardada o temporalizada para alterar la absorción del compuesto o compuestos activos. La formulación oral puede también consistir en la administración del ingrediente activo en agua o zumo de fruta, conteniendo solubilizantes o emulsionantes adecuados si es necesario.

- Los vehículos líquidos pueden usarse en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede disolverse o suspenderse en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasa farmacéuticamente aceptables. El vehículo

líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Los ejemplos
5 adecuados de vehículos líquidos para administración oral o parenteral incluyen agua (particularmente conteniendo aditivos como los anteriores, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente una solución de carboximetilcelulosa
10 sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite fraccionado de coco o aceite de cacahuete) Para administración parenteral, el
vehículo también puede ser un éster oleoso, tal como oleato etilo y ministato isopropilo. Se usan vehículos líquidos estériles en composiciones estériles en
forma líquida para administración parenteral. El vehículo líquido para
composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro
15 propulsor farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, pueden utilizarse por, por ejemplo, inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también
pueden administrarse por vía intravenosa. Las composiciones para
20 administración oral pueden estar en forma líquida o sólida

Preferiblemente, la composición farmacéutica se encuentra en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En dichas
formas, la composición está subdividida en dosis unitarias que contienen
25 cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas pre-cargadas o sobres que contienen líquidos. La forma de
dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, la cápsula o comprimido en sí
mismo, o bien puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de dichas
30 composiciones envasadas. Dicha forma de dosificación unitaria puede contener de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, y pueden darse

en una dosis única o en dos o más dosis divididas. Dichas dosis pueden administrarse de cualquier modo útil para dirigir los compuestos activos de este documento hacia el torrente sanguíneo del receptor, incluyendo por vía oral, mediante implantes, parenteral (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales y subcutáneas), rectal, vaginal, y transdérmica. Dichas administraciones pueden realizarse usando los presentes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de una patología o trastorno particular, se entiende que la dosificación eficaz puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, del modo de administración, la afección y la gravedad de la afección que se está tratando, así como de los diversos factores físicos relacionados con el individuo que se está tratando. En la aplicación terapéutica, los compuestos de la presente invención se proporcionan a un paciente que ya padece de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". La dosificación a usar en el tratamiento de un caso específico debe determinarse subjetivamente por el médico tratante. Las variables implicadas incluyen la afección específica y el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente.

En algunos casos, puede ser deseable administrar los compuestos directamente a las vías aéreas en forma de un aerosol. Para administración por inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de esta invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como base libre o como sal farmacéuticamente aceptable pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxil-propilcelulosa. También puede prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En

condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la
5 preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de poder inyectarse fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un
10 disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía transdérmica a través del uso de un parche transdérmico. Para los propósitos
15 de esta descripción, se entiende que las administraciones transdérmicas incluyen todas las administraciones a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los conductos corporales, incluyendo tejidos epiteliales y de mucosas. Dichas administraciones pueden realizarse usando los presentes compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los
20 mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones, y supositorios (rectales y vaginales).

La administración transdérmica puede conseguirse a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un vehículo que es inerte para el compuesto activo, no es tóxico para la piel, y permite el
25 suministro del agente para absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede tomar muchas formas, tales como cremas y pomadas, pastas, geles y mecanismos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, del tipo aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las pastas compuestas de polvos absorbentes dispersos en
30 petrolato o petrolato hidrófilo que contienen el ingrediente activo, también pueden ser adecuadas. Puede usarse una diversidad de mecanismos oclusivos

para liberar el ingrediente activo hacia el torrente sanguíneo, tales como una membrana semipermeable que cubre una reserva que contiene el ingrediente activo con o sin vehículo, o una matriz que contiene el ingrediente activo. En la bibliografía se describen otros mecanismos oclusivos.

5 Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal en forma de supositorios convencionales. Pueden hacerse formulaciones de supositorios a partir de materiales tradicionales, incluyendo manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También pueden usarse bases para supositorios
10 solubles en agua, tales como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

(En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a profármacos de compuestos de biaril sulfonamida. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica como se analiza en, por ejemplo, Bundgaard (ed.), "Design of Prodrugs", Elsevier (1985), Widder, *et al.* (ed.), "Methods in
15 Enzymology", vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, *et al.* (ed.), "Design and Application of Prodrugs", Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard, *et al.*, Journal of Drug Deliver reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y sgtes (1998); y Higuchi y Stella (ed.), Prodrugs as Novel Drug
20 Delivery Systems, American Chemical Society (1975), cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad

Se entiende que la dosificación, régimen y modo de administración de estos compuestos variará de acuerdo con la enfermedad y el individuo que se está tratando, y estarán sujetos al juicio del médico implicado. Se prefiere que
25 la administración de uno o más de los compuestos de este documento comience a una dosis baja y que se aumente hasta conseguirse los efectos deseados.

Los compuestos de la invención pueden prepararse usando una diversidad de métodos partiendo de compuestos disponibles en el mercado,
30 compuestos conocidos, o compuestos preparados por métodos conocidos. Las vías sintéticas generales para muchos de los compuestos de la invención se

75

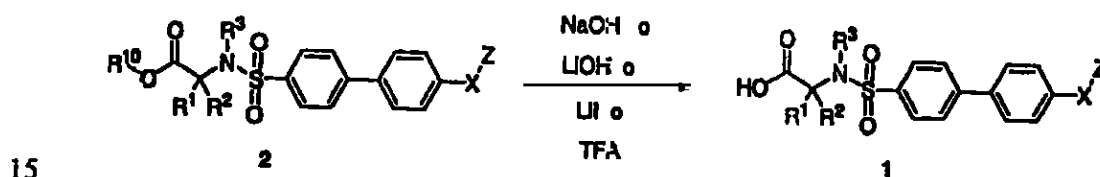
incluyen en los siguientes esquemas. Los especialistas en la técnica entenderán que pueden ser necesarios para estas síntesis etapas de protección y desprotección que no se muestran en los Esquemas, y que el orden de las etapas puede cambiarse para acomodar la funcionalidad de las

5 moléculas diana.

En el Esquema 1, los compuestos de la invención, 1, se preparan por hidrólisis de los ésteres correspondientes, 2, donde R^{10} es un éster de alquilo tal como metilo, etilo o *t*-butilo, o un enlazador con una resina de Wang para síntesis en fase sólida. Los ésteres de metilo y etilo pueden escindirse con una

10 base acuosa, incluyendo hidróxido sódico o de litio. Los ésteres de *t*-butilo y los ésteres unidos a resina, pueden escindirse usando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. Además, se puede utilizar yoduro de litio en acetato de etilo para escindir ésteres de estructura general 2.

Esquema 1.



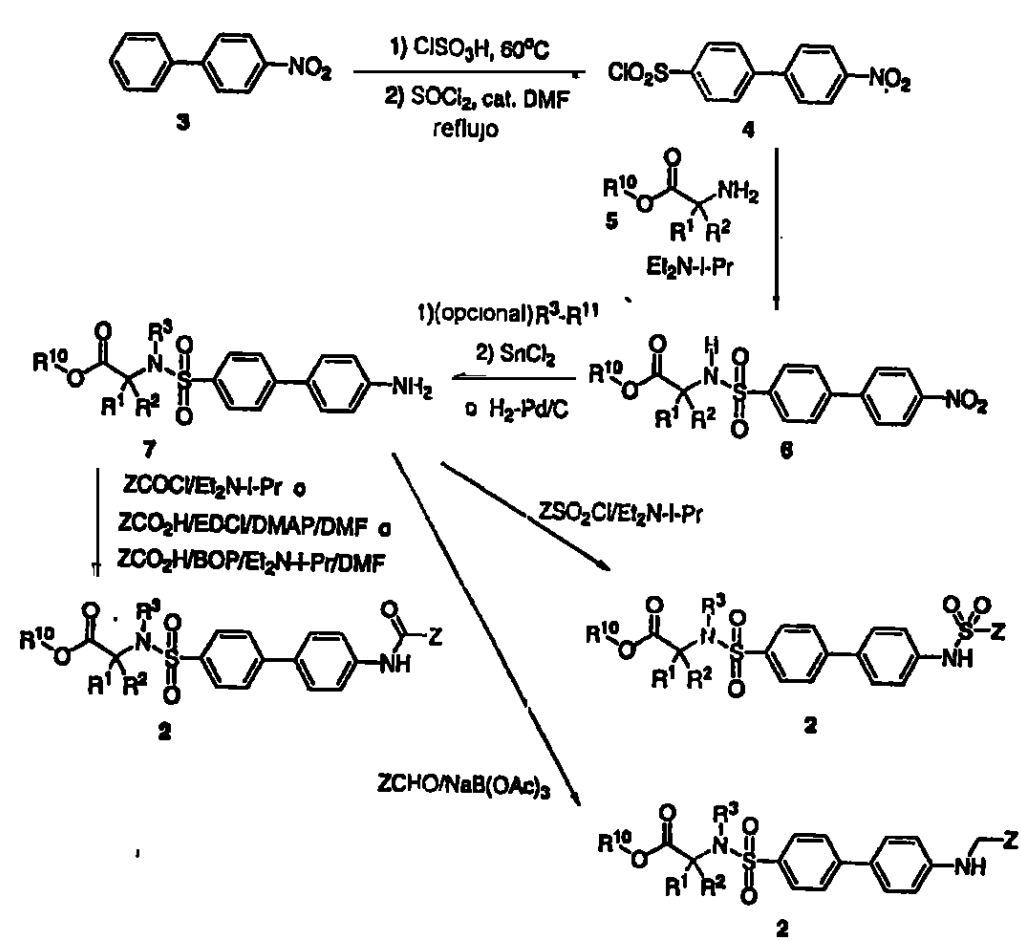
Las vías para compuestos de estructura 2 se muestran en el Esquema 2. Se convierte 4-nitrobifenilo, 3, en el cloruro de sulfonilo 4 en dos etapas, con ácido clorosulfónico seguido de cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, con DMF catalítico. La sulfonilación de un derivado de α -aminoácido, 5, con el cloruro de sulfonilo 4, proporciona la sulfonamida 6. La sulfonamida 6 puede alquilarse

20 opcionalmente con un haluro, tosilato, mesilato o triflato de alquilo ($R^{11} = I, Br, Cl, OTs, OMs, OTf$) para dar la sulfonamida de alquilo $N-R^3$ correspondiente. La cadena lateral R^3 puede funcionalizarse adicionalmente en cualquier punto de la síntesis. El NH o sulfonamida $N-R^3$ se reduce con cloruro de estaño (II), o

25 se hidrogena sobre paladio en carbono, o mediante hidrogenación de transferencia, para dar la anilina 7. La anilina 7 después se deriva para proporcionar 2 mediante acilación con un cloruro de ácido, o con un ácido carboxílico usando un reactivo de acoplamiento de péptidos tal como EDCI, o

BOP en presencia de una amina terciaria en un disolvente aprótico polar. Las sulfonamidas **2** se proporcionan por la reacción de la anilina **7** con cloruros de heteroarilsulfonilo y una base de amina terciaria. Las anilinas secundarias **2** se forman por aminación reductora de **7** con un aldehído heteroarílico en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o, preferiblemente, triacetoxiborohidruro sódico.

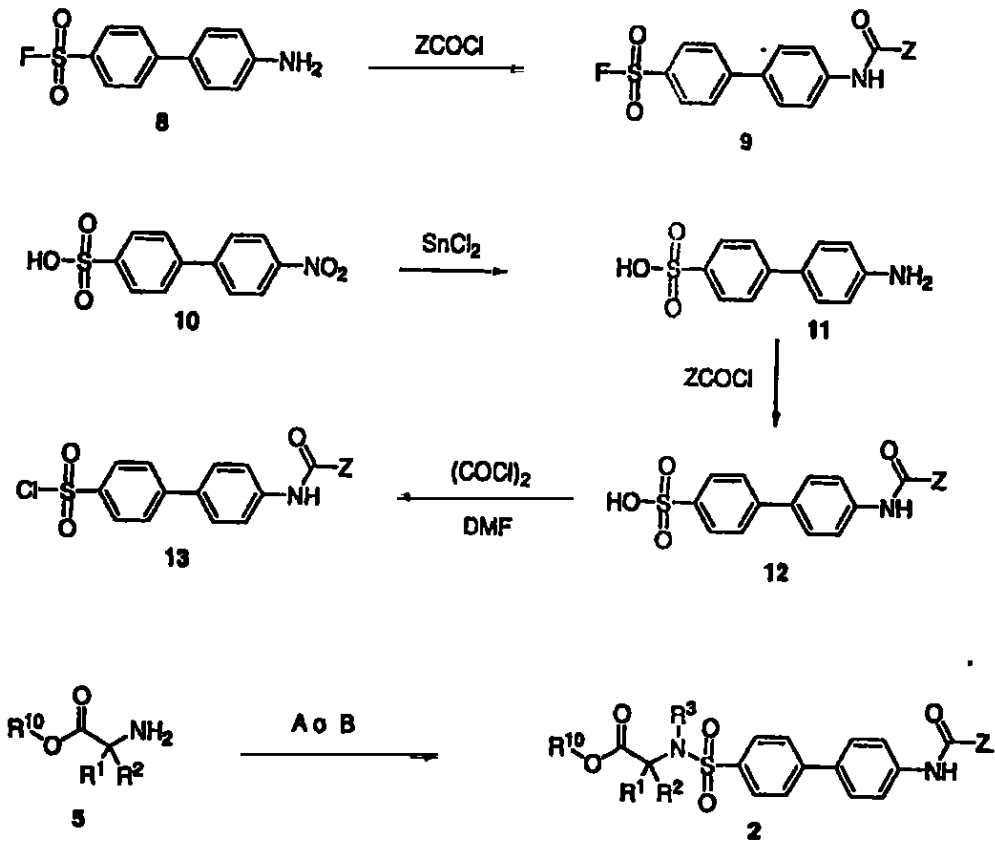
Esquema 2:



Una vía alternativa para las amidas **2** se muestra en el Esquema 3. El fluoruro de sulfonilo **8** disponible en el mercado se acila con cloruros de ácido para dar los derivados de amida **9**. Los cloruros de sulfonilo análogos están disponibles a partir del nitrobifenilo **10** mediante la reducción a anilina **11**, acilación para dar **12** y conversión del ácido sulfónico al cloruro de sulfonilo **13**.

La reacción de los aminoácidos o aminoésteres, 5, con 9 ó 12 en presencia de una base de amina terciaria proporciona compuestos 2.

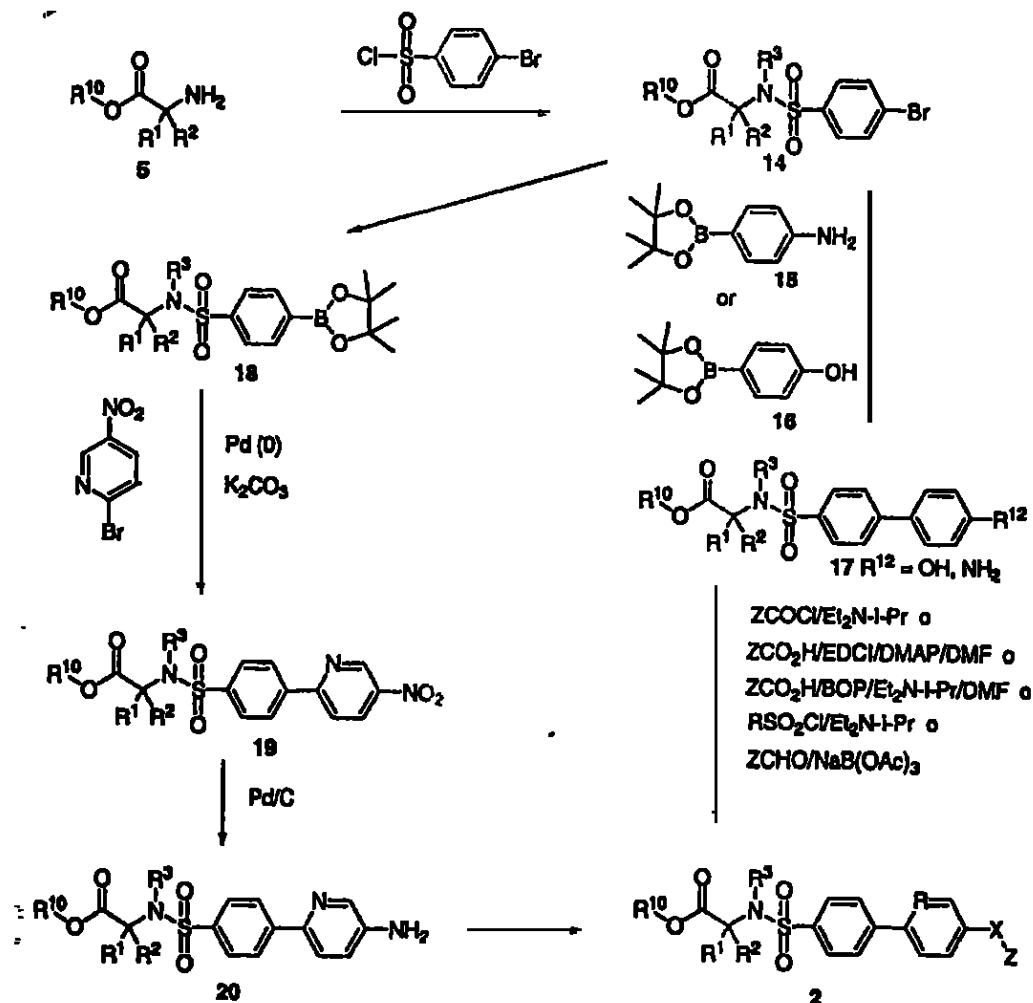
Esquema 3:



- 5 En el Esquema 4, el aminoácido 5 se hace reaccionar con cloruro de 4-bromobencenosulfonilo para dar la sulfonamida 14. El acoplamiento catalizado por paladio de 14 con los ésteres de borato 15 o 16 disponibles en el mercado, proporciona las bifenil sulfonamidas 17, donde R^{12} es $-\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$. La funcionalización del fenol o la anilina produce 2. Los análogos de piridilo de los
- 10 bifenilos se preparan mediante conversión catalizada por paladio de la bromofenilsulfonamida 14 al éster de borato correspondiente, 18, seguido del acoplamiento con paladio con 2-bromo-5-nitropiridina para producir 19. La hidrogenación de 19 da la anilina 20, la cual puede funcionalizarse para

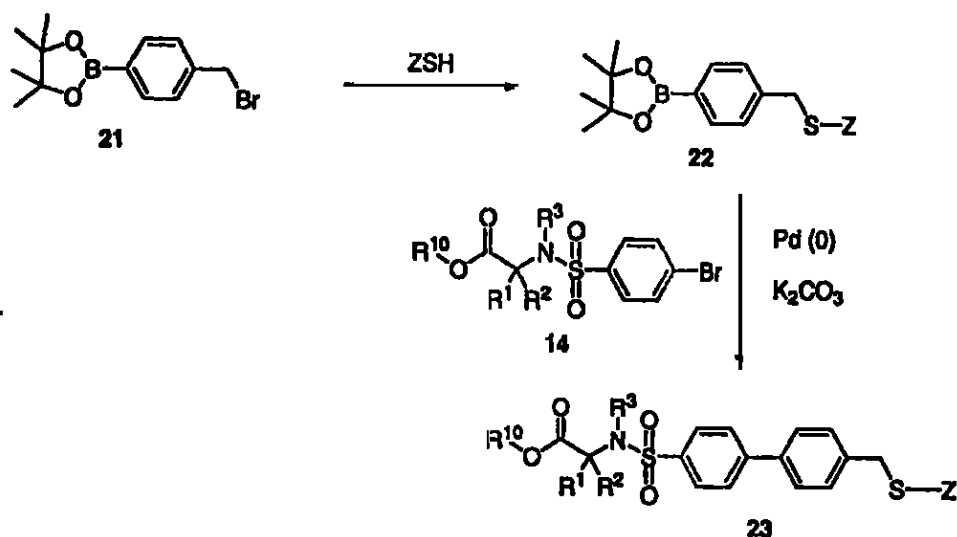
producir 2. Están disponibles vías similares para análogos de heteroarilo adicionales de las bifenil sulfonamidas reivindicadas en la invención

Esquema 4:



- 5 Los tioéteres de la invención se preparan de acuerdo con el Esquema 5, partiendo del bromuro bencílico 21 disponible en el mercado. El desplazamiento del bromuro con tioles de heteroarilo en presencia de un eliminador ácido proporciona los tioéteres 22, que se acoplan con el bromoarilo 14 usando paladio(0) y una base tal como carbonato potásico o carbonato
- 10 sódico, para dar 23. La escisión del éster 23 proporciona compuestos de tioéter de la invención

Esquema 5:

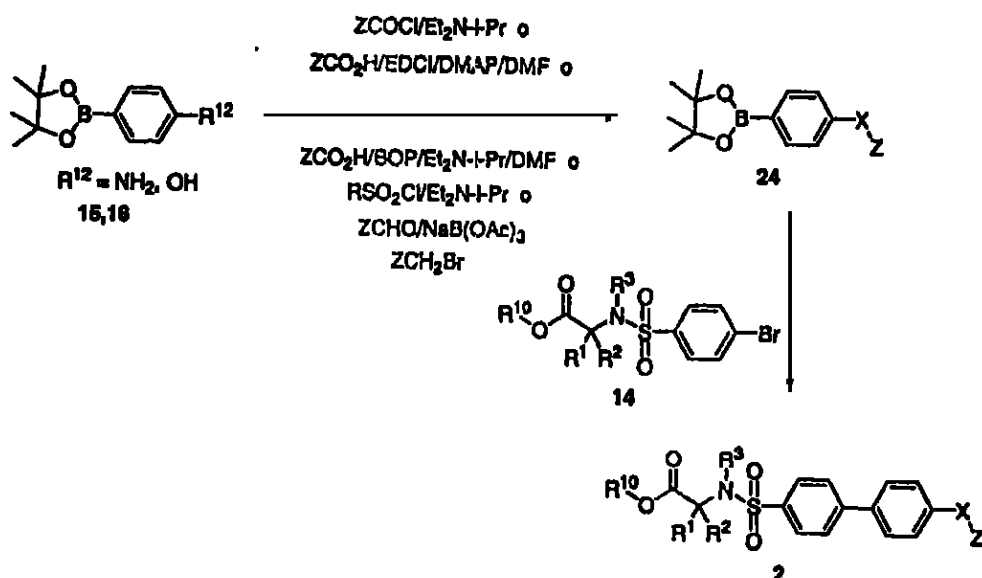


Las bifenilsulfonamidas de la invención también pueden prepararse por la vía mostrada en el Esquema 6. Los ésteres de borato 15 y 16 pueden

5 funcionalizarse a las correspondientes amidas, sulfonamidas, aminas, ésteres o éteres antes del acoplamiento catalizado por paladio con la bromosulfonamida 14 para dar los análogos 2. La hidrólisis con un éster de 2 proporciona los compuestos de la invención. Además, se entiende que los métodos mostrados en los Esquemas 1-6 para la construcción de bifenilsulfonamidas son aplicables

10 a los análogos de heteroanillo de bifenilo reivindicados en la invención.

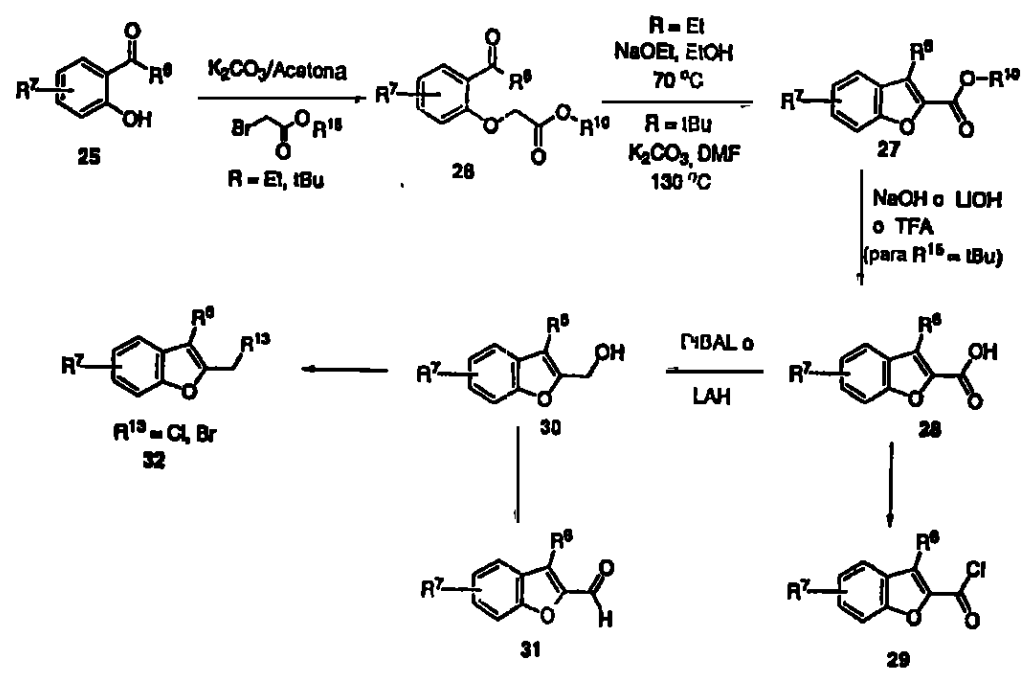
Esquema 6:



Los benzofuranos nuevos y conocidos de la invención se preparan como se muestra en los Esquemas 7-12. Cada uno de los ésteres de benzofurano de los Esquemas 7-12 puede convertirse en los correspondientes ácidos, cloruros de ácido, alcoholes o aldehídos y acoplarse como se muestra en los Esquemas 2-6. Se entiende que algunas de las metodologías usadas para la construcción y derivación de los benzofuranos que se muestran, es aplicable a otros sistemas de anillo de heteroarilo de la invención.

En el Esquema 7, los salicilaldehídos y cetonas **25**, que llevan una diversidad de sustituyentes R^7 , se alquilan con ésteres de ácido α -bromoacético para dar **26**, que se cicla a continuación en presencia de una base de alcóxido en alcohol o carbonato potásico en DMF para producir los benzofuranos sustituidos **27**. Los ésteres **27** se hidrolizan con hidróxido acuoso o TFA (para $\text{R}^{10} = t$ -butilo) para dar los ácidos carboxílicos **28**, que pueden a su vez convertirse en los cloruros de ácido **29**, con clóruo de oxalilo o de tionilo y DMF catalítico. La reducción de los ésteres **28** con hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio y aluminio produce los alcoholes **30**. Los alcoholes pueden oxidarse, preferiblemente con reactivo de Dess-Martin, para dar los aldehídos correspondientes **31**. Como alternativa, los alcoholes **30** pueden convertirse en

el cloruro o bromuro correspondiente 32, con cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina u otro método conocido.
Esquema 7.



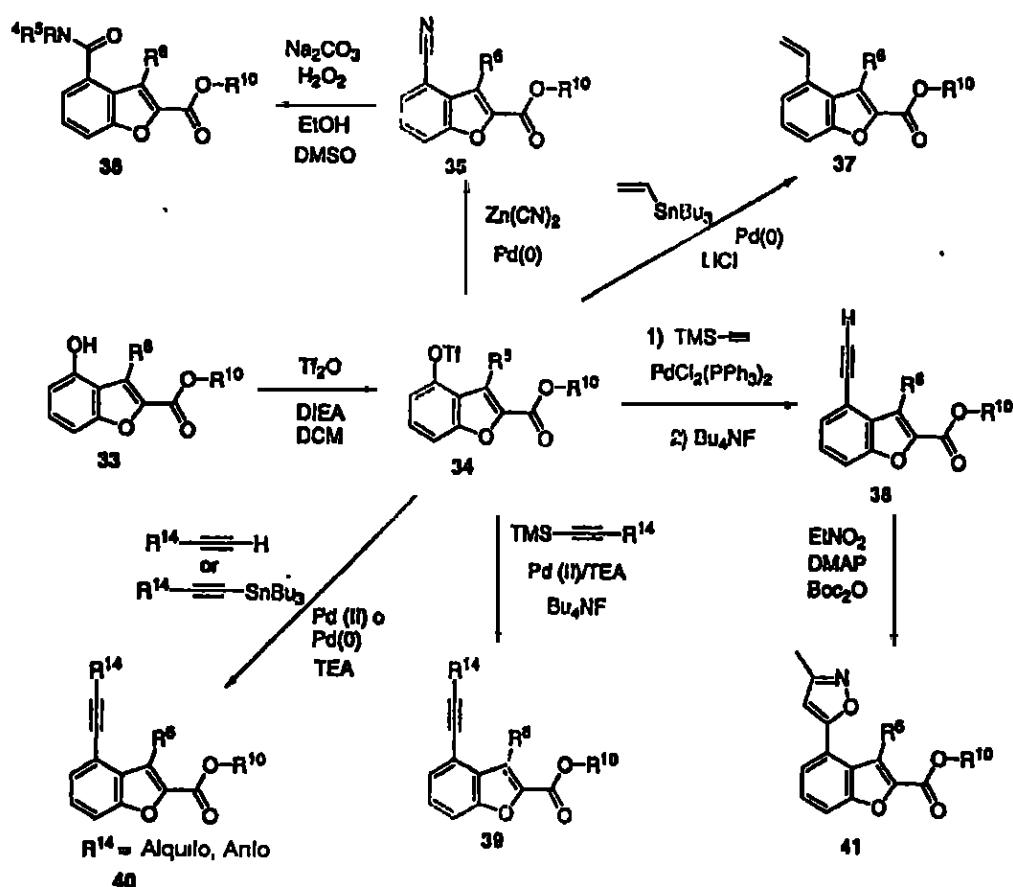
5 La funcionalización del núcleo de benzofurano se muestra en el Esquema 8. Aunque sólo se muestran los sustituyentes 2-, 3- y 4- en el benzofurano, la metodología que se muestra en el esquema puede acomodar sustituyentes adicionales y el grupo hidroxilo de 33 puede colocarse en otras posiciones en el benzofurano. Los 4-hidroxibenzofuranos 33 preparados de acuerdo con el Esquema 7, se convierten en los respectivos triflatos 34 con anhídrido trifluorometanosulfónico y una amina terciaria, piridina o lutidina. La reacción catalizada por paladio de 34 con cianuro de cinc da los nitrilos 35. Los nitrilos pueden hidrolizarse en presencia de peróxido de hidrógeno para dar la amida 36, que puede alquilarse opcionalmente con haluros de alquilo en presencia de hidruro sódico u otra base fuerte. Los triflatos 34 también pueden experimentar acoplamientos de Stille con tributivinilestano, u otro reactivo de alqueno de estaño, para proporcionar los estirenos 37. De manera similar, los triflatos 34 pueden acoplarse con derivados de alquino para proporcionar los

10

15

- benzofuranos **38-40**, donde R^{14} es un grupo alquilo o arilo. Aunque no se muestra en el Esquema, los alquinos pueden hidrogenarse parcialmente, para proporcionar olefinas, o saturarse, para dar los correspondientes alcanos. Los alquinos pueden ser también sustratos en cicloadiciones [3+2] o [4+2] para proporcionar, por ejemplo, isoxazoles tales como **41**

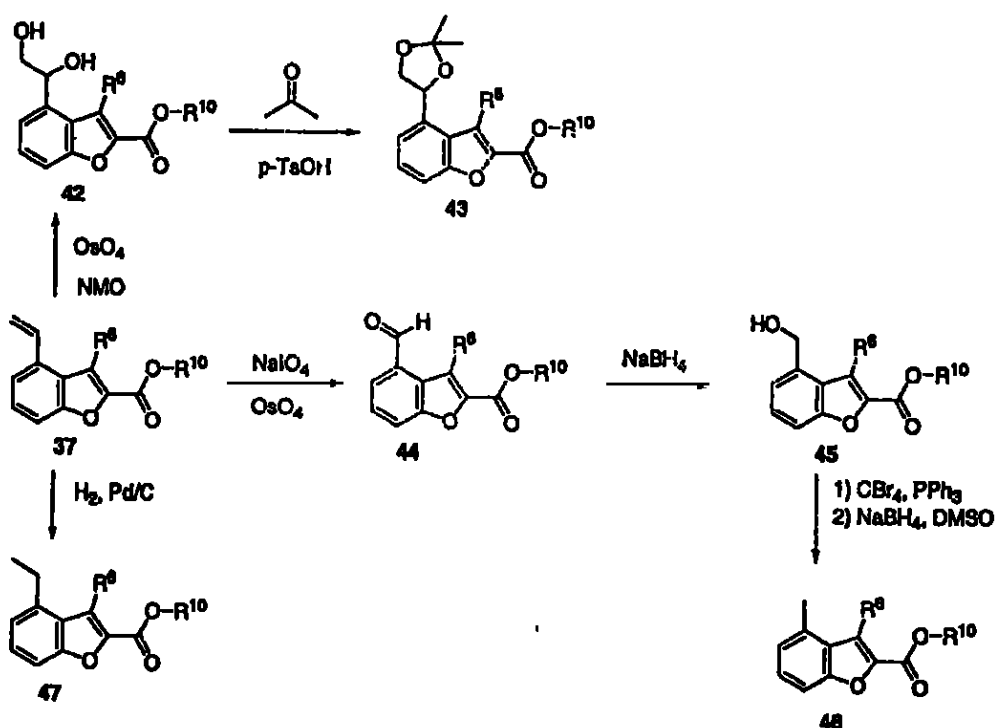
Esquema 8:



- La olefina **37** puede derivarse de acuerdo con los métodos que se muestran en el Esquema 9. La dihidroxilación con tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina proporciona los dioles **42**, que pueden a su vez convertirse en los dioxolanos **43** a través de la reacción catalizada por ácido con acetona u otra cetona o aldehído. La escisión oxidativa de la olefina **37** con tetróxido de osmio y peryodato sódico da los aldehídos **44**. Los aldehídos pueden reducirse con borohidruro sódico en metanol o etanol para dar los alcoholes **45**, que a su

vez pueden alquilarse con un haluro de alquilo en presencia de óxido de plata, hidruro sódico u otra base. La conversión de 45 en los bromuros correspondientes con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina, seguida por reducción con borohidruro sódico en DMSO, u otro método conocido para la reducción de alcoholes bencílicos, proporciona los benzofuranos metil-sustituídos 46. La hidrogenación de las olefinas 37 en paladio sobre carbono da los benzofuranos etil-sustituídos 47.

Esquema 9:

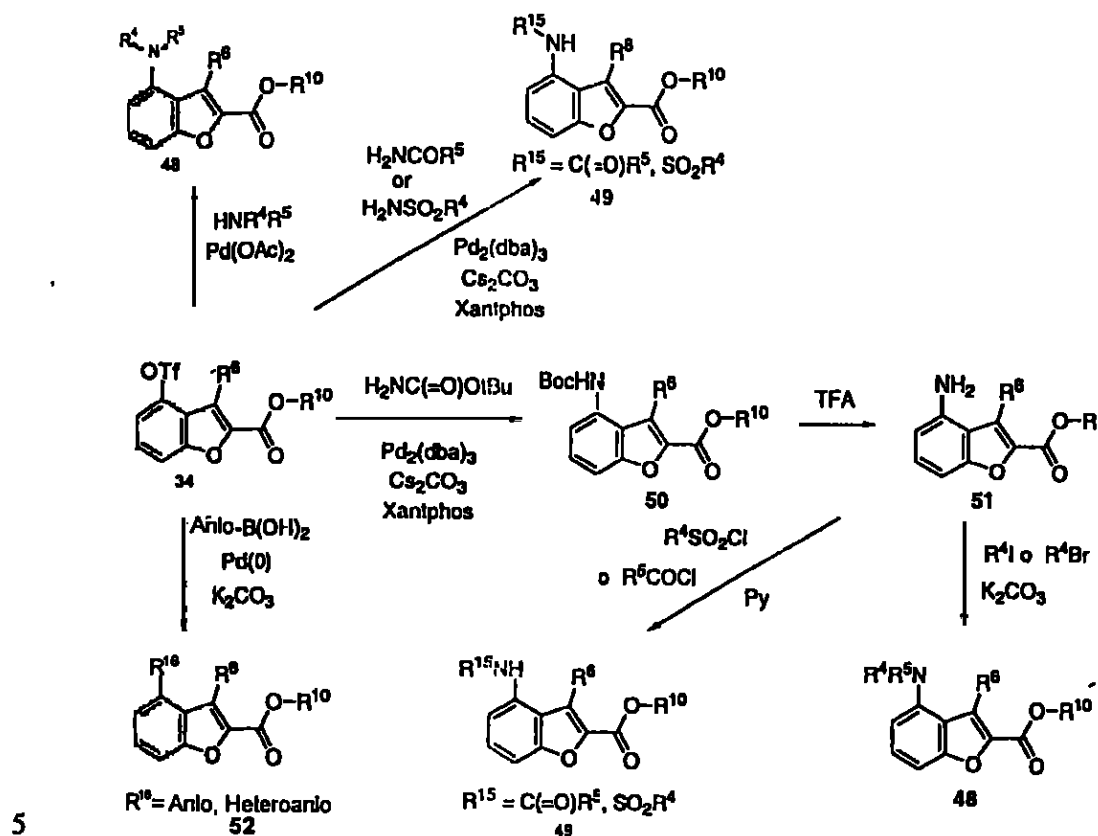


Las transformaciones adicionales de triflatos tales como 34 se muestran en el Esquema 10. Las reacciones catalizadas por paladio con aminas, amidas, sulfonamidas o carbamatos, proporcionan los derivados 48-50, cada uno de los cuales puede funcionalizarse adicionalmente por alquilación del nitrógeno recién instalado con un haluro de alquilo y una base tal como hidruro sódico. El carbamato 50 puede desprotegerse adicionalmente por exposición a TFA o HCl para dar la anilina primaria 51. Esta anilina puede mono- o di-alquilarse con un haluro de alquilo en presencia de carbonato potásico en un disolvente aprótico

82

polar para dar **48**, o acilarse o sulfonarse para dar **49**. El acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio de los triflatos **34** con ácidos aril o heteroaril bóricos o ésteres de borato, proporciona **52**.

Esquema 10:

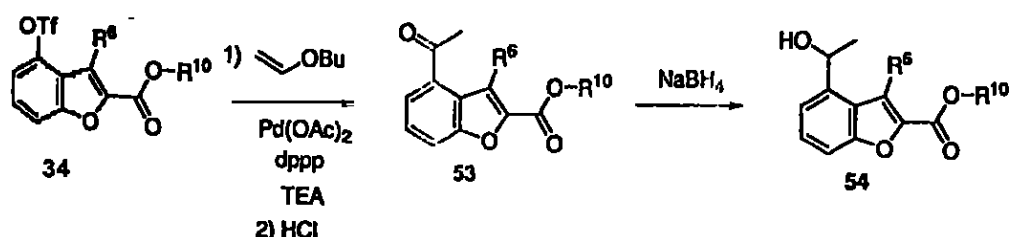


La síntesis de acetil-benzofuranos se muestra en el Esquema 11. El acoplamiento catalizado por paladio del triflato **34** con butilvinil éter, seguido por hidrólisis en ácido acuoso da la metil cetona **53**. La reducción de la metil cetona proporciona los alcoholes secundarios **54**, que pueden a su vez alquilarse con un haluro de alquilo en presencia de óxido de plata, hidruro sódico u otra base.

85

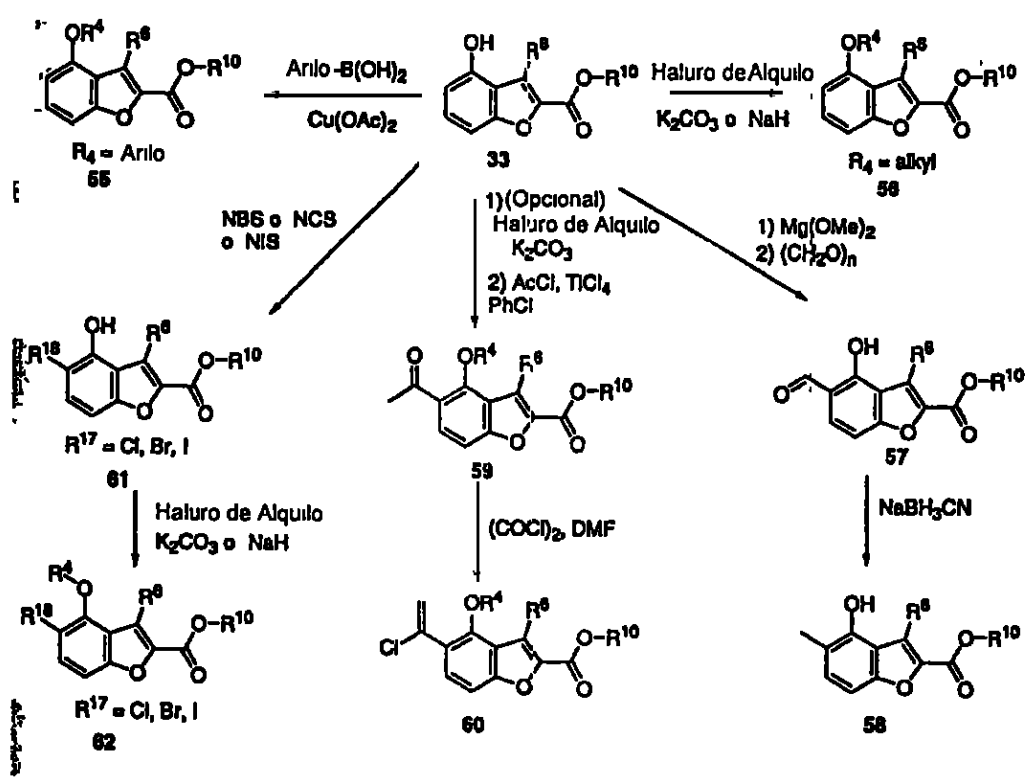
83

Esquema 11:



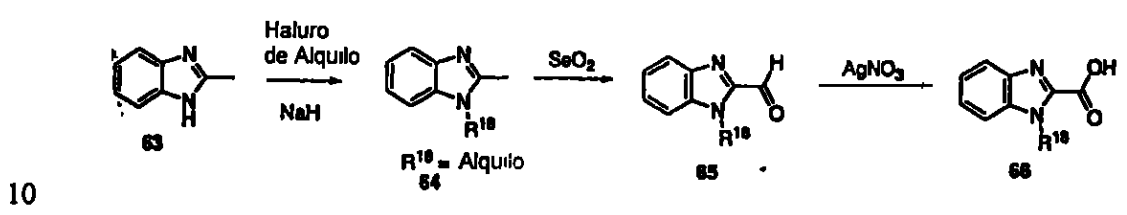
- La síntesis de benzofuranos 2,4,5-trisustituídos ($\text{R}^6 = \text{H}$) y benzofuranos 2,3,4,5-tetrasustituídos se muestra en el Esquema 12. Los hidroxibenzofuranos 33 pueden convertirse en éteres de arilo o de heteroarilo 55 por la reacción con ácidos aril/heteroaril bóricos en presencia de acetato de cobre. Los derivados de alquil éter 56 se sintetizan por alquilación de 33 con haluros de alquilo en presencia de hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente aprótico polar tal como DMF o THF. Los compuestos de estructura 33 se halogenan fácilmente con N-halógeno succinimidas para proporcionar compuestos 61, que pueden a su vez alquilarse para dar los éteres 62. Los fenoles 33 y sus derivados O-alquilados experimentan orto-acilación con cloruro de acetilo y tetracloruro de titanio para dar las acetofenonas 59, que pueden a su vez convertirse en los cloruros de vinilo 60 en presencia de cloruro de oxalilo y DMF catalítico. La reacción de 33 con metóxido de magnesio seguido de paraformaldehído, produce el *orto*-formilfenol 57, que puede reducirse al 5-metil-benzofurano 58. El fenol de 58 puede esterificarse posteriormente por reacción con un haluro de alquilo en presencia de hidruro sódico o de carbonato potásico.
- Esquema 12:

86



Ciertos N-alquil bencimidazoles de la invención pueden conseguirse como se muestra en el Esquema 13 De ese modo, el 2-metilbencimidazol 63 se N-alquila con un haluro de alquilo e hidruro sódico para dar 64, seguido de una oxidación con dióxido de selenio para proporcionar el aldehído 65. La oxidación del aldehído al ácido carboxílico 66, puede conseguirse con nitrato de plata. El aldehído y el carboxilato pueden acoplarse con los compuestos de los Esquemas 2-6.

Esquema 13:



10

La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

Las siguientes abreviaturas se usan en toda la sección experimental:

DMSO = sulfóxido de dimetilo

TFA = ácido trifluoroacético

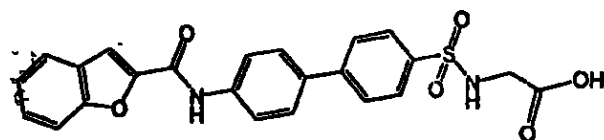
DMF = *N,N*-dimetilformamida

MeOH = metanol

5 THF = tetrahidrofurano

El término "tratamiento" indica dilución de la mezcla de reacción con acetato de etilo, lavado de las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera, secado sobre sulfato de magnesio o sulfato sódico, filtración y concentración del filtrado al vacío

10 **Ejemplo 1:** N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonyl)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonyl)glicina



Etapa 1: A un matraz seco a la llama se le añadieron fluoruro de 4-aminobifenilsulfonyl (0,75 g, 3 mmol) y cloruro de metileno (20 ml). Se enfrió la
 15 solución en un baño de hielo. Después de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (1,50 eq.) se le añadió cloruro de benzofuran-2-carbonilo (0,54 g, 3 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción continuó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con solución acuosa de cloruro amónico
 20 (15 ml) y se filtró y lavó el precipitado dos veces con solución de cloruro amónico y dos veces con agua. El sólido resultante se secó al vacío y se obtuvieron 1,05 g de fluoruro de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonyl)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonyl) (rendimiento del 89%)

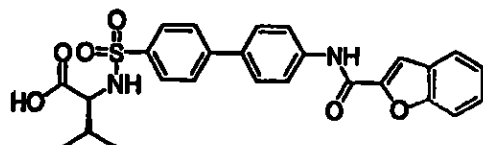
Etapa 2: A un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadieron fluoruro de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonyl)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonyl (0,118 g, 0,3
 25 mmol) y DMSO (2 ml), seguido por la adición de clorhidrato de éster *t*-butílico de glicina (5,0 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (10 eq.), 4-(dimetilamino)-piridina (0,3 mmol) y yoduro sódico (cat.). Se calentó la mezcla hasta 120°C durante 5

horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con solución acuosa de cloruro amónico (5 ml) y acetato de etilo (15 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron.

- 5 Después de concentración, se purificó el producto en bruto (110 mg) por cromatografía ultrarrápida para dar éster *t*-butílico de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)glicina (75 mg)

- Etapa 3: Se disolvió éster *t*-butílico de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)glicina (75 mg) en una solución al 95%
10 de TFA en cloruro de metileno (5 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 horas y se retiró el disolvente al vacío. El producto en bruto se trituró tres veces con hexano/acetato de etilo (95:5). Se liofilizó el producto con benceno para dar 56 mg de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)glicina. LCMS MH⁺ (m/z) 451. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)
15 d 10,54 ppm (s, 1H), 7,95-7,54 ppm (m, 11H), 7,34 ppm (dd, 1H, J₁=7,5 Hz, J₂=7,5 Hz), 7,20 ppm (dd, 1H, J₁=7,5 Hz, J₂=7,5 Hz), 3,42 ppm (d, 2H J=6,3 Hz).

Ejemplo 2: ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico

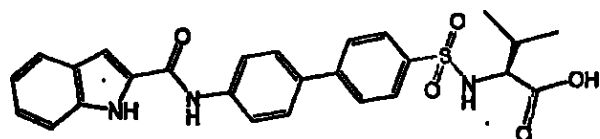


- 20 Etapa 1: A un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadió fluoruro de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonilo (0,118 g, 0,3 mmol) y DMSO (2 ml), seguido de la adición de clorhidrato de éster *t*-butílico de L-valina (5,0 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (10 eq.), 4-(dimetilamino)piridina (0,3 mmol) y yoduro sódico (cat.). Se calentó la mezcla hasta 120°C durante 6
25 horas y se diluyó con solución acuosa de cloruro amónico (5 ml) y acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de concentración, el producto en bruto

(110 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar éster *t*-butílico de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)glicina (65 mg).

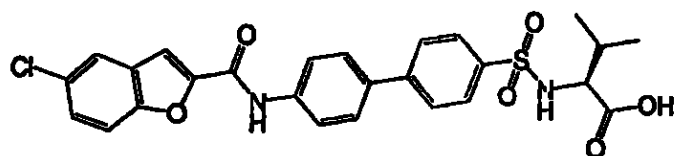
Etapa 2. Se disolvió éster *t*-butílico de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-valina (60 mg) en una solución al
5 95% de TFA en cloruro de metileno (5 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 4 horas y se retiró el disolvente al vacío. El producto en bruto se trituró tres veces con hexano/acetato de etilo (95/5). Se liofilizó el producto con benceno para dar 36 mg de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)glicina. LCMS MH⁺ (m/z) 493. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆)
10 d 10,53 ppm (s, 1H), 7,81-7,54 ppm (m, 11H), 7,34 ppm (dd, 1H, J₁=8,4 Hz, J₂=8,4 Hz), 7,20 ppm (dd, 1H, J₁=8,4 Hz, J₂=8,4 Hz), 3,35 ppm (d, 1H J=6,0 Hz), 1,79 ppm (m, 1H), 0,63 ppm (dd, 6H, J₁=13,8 Hz, J₂=6,6 Hz).

Ejemplo 3: N-({4'-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)glicina



Se preparó N-({4'-[(1H-indol-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)glicina de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, usando cloruro de indol-2-carbonilo y fluoruro de 4-aminobifenilsulfonilo en la Etapa 1, y clorhidrato de éster *t*-butílico de L-valina en la Etapa 2. LCMS MH⁺ (m/z) 492
20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) d 11,62 ppm (s, 1H), 10,20 ppm (s, 1H), 7,95-7,22 ppm (m, 11H), 7,04 ppm (dd, 1H, J₁=7,2 Hz, J₂=7,5 Hz), 6,89 ppm (dd, 1H, J₁=7,2 Hz, J₂=7,5 Hz), 3,43 ppm (d, 2H J=5,8 Hz).

Ejemplo 4: (4'-[(5-cloro-1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-valina



Etapa 1: A un recipiente de agitación de 120 ml se le añadió Fmoc-L-valina-resina de Wang (10 g, 0,9 mmol/g), adquirida de Advanced ChemTech. Se aclaró la resina con DMF (60 ml x 2). Se le añadió una solución al 20% de piperidina en DMF y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se filtró el
5 disolvente y se lavó la resina con DMF (2X), metanol (1X) y cloruro de metileno (5X).

Etapa 2: Al producto de resina de la Etapa 1 se le añadieron después cloruro de metileno anhidro (60 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (40,5 mmol) y cloruro de 4-nitrobifenilsulfonilo (27 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura
10 ambiente durante 4 horas antes de la filtración. Se lavó la resina con metanol, seguido de cloruro de metileno (3X).

Etapa 3: El producto de resina de la Etapa 2 se aclaró con DMF (2X) y se trató después con una solución cloruro de estaño 2 M en DMF (60 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se retiraron el
15 disolvente y el reactivo por filtración. Se lavó la resina con DMF (2X), metanol seguido de cloruro de metileno (5X).

Etapa 4: El producto de resina de la Etapa 3 (0,25 g) se trató con cloruro de metileno anhidro (5 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 mmol) y cloruro de 5-clorobenzofuran-2-carbonilo (0,67 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura
20 ambiente durante 2 horas antes de la filtración. Se lavó la resina con cloruro de metileno (2X) y metanol, seguido de cloruro de metileno (3X).

Etapa 5: El producto de resina de la Etapa 4 se trató después con una solución al 95% de TFA en cloruro de metileno y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió la solución por filtración y se retiró el
25 disolvente al vacío. El producto en bruto se purificó después por cromatografía ultrarrápida para dar (4'-{[(5-cloro-1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-valina. LCMS MH^+ (m/z) 528. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 ppm (s, 1H), 7,80-7,59 ppm (m, 11H), 7,36 ppm (dd, 1H, $J_1=7,2$ Hz, $J_2=1,8$ Hz), 3,35 ppm (d, 1H $J=6,0$ Hz), 1,75 ppm (m, 1H), 0,63 ppm (dd, 6H,
30 $J_1=10,2$ Hz, $J_2=6,6$ Hz)

...

...

Ejemplo 5: N-[(4'-[(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, usando cloruro de 7-metoxibenzofurancarbonilo, se preparó N-[(4'-[(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. LCMS MH^+ (m/z) 523. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 ppm (s, 1H), 7,79-7,62 ppm (m, 10H), 7,14 ppm (d, 1H, J=21,0 Hz), 6,94 ppm (d, 1H, J=5,0 Hz), 3,81 ppm (s, 1H), 3,36 ppm (d, 1H J=6,0 Hz), 1,75 ppm (m, 1H), 0,63 ppm (m, 6H).

Ejemplo 6: N-[(4'-[(5-nitro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, usando cloruro de 5-nitrobenzofurancarbonilo, se preparó N-[(4'-[(5-nitro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. LCMS MH^+ (m/z) 538. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,71 ppm (s, 1H), 8,69 ppm (s, 1H), 8,21 ppm (d, 1H, J=7,0 Hz), 7,84-7,61 ppm (m, 10H), 3,38 ppm (d, 1H J=6,0 Hz), 1,75 ppm (m, 1H), 0,64 ppm (dd, 6H, $J_1=8,7$ Hz, $J_2=6,6$ Hz).

Ejemplo 7: N-[(4'-[(5-amino-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina

Etapa 1: A un recipiente de agitación de 120 ml se le añadió Fmoc-L-Val-resina de Wang (10 g, 0,9 mmol/g), adquirida de Advanced ChemTech. Se aclaró la resina con DMF (60 ml x 2). Se le añadió una solución de piperidina al 20% en DMF y se agitó la mezcla durante 20 minutos. Se filtró el disolvente y se lavó la resina con DMF (2X), metanol (1X) y cloruro de metileno (5X).

Etapa 2: A la resina se le añadieron después cloruro de metileno anhidro (60 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (40,5 mmol) y cloruro de 4-nitrobifenilsulfonilo (27 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas antes de la filtración. Se lavó la resina con metanol, seguido de cloruro de metileno (3X).

Etapa 3: La resina obtenida se aclaró con DMF (2X) y se trató después con una solución cloruro de estaño 2 M en DMF (60 ml) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se retiraron el disolvente y el

reactivo por filtración. Se lavó la resina con DMF (2X), metanol, seguido de cloruro de metileno (5X).

Etapa 4: La resina (0,6 g) se trató con cloruro de metileno anhidro (10 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 mmol) y cloruro de 5-nitrobenzofuran-2-carbonilo (1,50 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la filtración. Se lavó la resina con cloruro de metileno (2X), metanol, seguido de cloruro de metileno (3X). Se le añadió a la resina solución de cloruro de estaño (II) en DMF (2 M, 12 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el reactivo por filtración y se lavó la resina con DMF (2X), metanol y cloruro de metileno (5X).

Etapa 5: La resina obtenida anteriormente se dividió en dos porciones de 0,3 g. Una porción de la resina se trató con una solución al 95% de TFA en cloruro de metileno (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió la solución por filtración y se retiró el disolvente al vacío. El producto en bruto se purificó después por cromatografía ultrarrápida para dar *N*-[4'-[[(5-amino-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. LCMS MH^+ (m/z) 508. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,56 ppm (s, 1H), 7,80-7,30 ppm (m, 12H), 3,50 ppm (m, 1H), 1,90 ppm (m, 1H), 0,63 ppm (m, 6H).

Ejemplo 8: *N*-[4'-[[(5-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina

Se suspendió *N*-[4'-[[(5-amino-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina-resina de Wang (0,3 g) del Ejemplo 7 en cloruro de metileno (6 ml). A la suspensión se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (6,0 eq) y cloruro de metanosulfonilo (3,0 eq). Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se retiró el reactivo por filtración. Se lavó la resina con cloruro de metileno (2X), metanol y cloruro de metileno (2X) antes de tratarla con una solución de TFA al 95% en cloruro de metileno (5 ml) y agitarla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió la solución por filtración y se retiró el disolvente al vacío. El producto en bruto se purificó después por cromatografía ultrarrápida para dar *N*-[4'-[[(5-[(metilsulfonil)amino]-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. LCMS MH^+

(m/z) 586. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,53 ppm (s, 1H), 9,59 ppm (s, 1H), 7,78-7,16 ppm (m, 12H), 3,30 ppm (m, 1H), 1,87 ppm (m, 1H), 0,63 ppm (m, 6H).

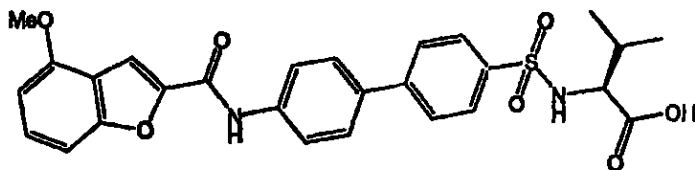
Ejemplo 9: N-([4'-([5-(acetilamino)-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina

Se suspendió N-([4'-([5-amino-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina-resina de Wang (0,3 g) del Ejemplo 7 en cloruro de metileno (6 ml). A la suspensión se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (6,0 eq) y cloruro de acetilo (3,0 eq). Se dejó la reacción continuar a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se retiró el reactivo por filtración. Se lavó la resina con cloruro de metileno (2X), metanol y cloruro de metileno (2X) antes de tratarla con una solución de TFA al 95% en cloruro de metileno (5 ml) y agitarla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió la solución por filtración y se retiró el disolvente al vacío. El producto en bruto se purificó después por cromatografía ultrarrápida para dar N-([4'-([5-(acetilamino)-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina. LCMS MH^+ (m/z) 550. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,50 ppm (s, 1H), 9,92 ppm (s, 1H), 8,00-7,34 ppm (m, 12H), 3,33 ppm (m, 1H), 1,89 ppm (s, 3H), 1,76 ppm (m, 1H), 0,63 ppm (m, 6H).

Ejemplo 10: 4'-([5-bencenosulfonilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina

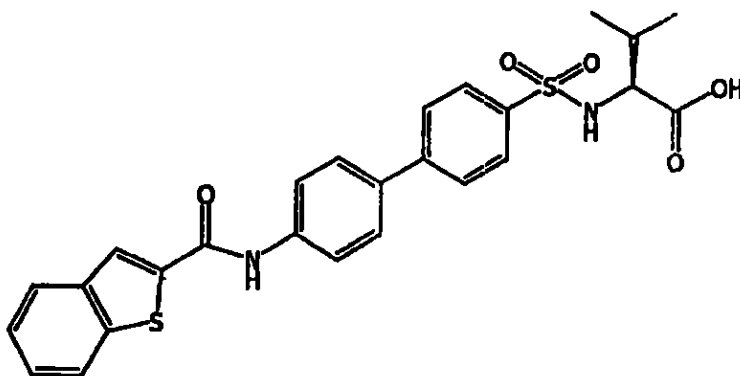
Se suspendió N-([4'-([5-amino-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina-resina de Wang (0,3 g) del Ejemplo 7 se sulfoniló con cloruro de bencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8, seguido de la escisión de la resina para proporcionar 4'-([5-bencenosulfonilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina. LCMS MH^+ (m/z) 648. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,92-7,69 ppm (m, 9H), 7,58-7,43 ppm (m, 6H), 7,22-7,18 ppm (dd, 2H, $J_1=9,0$ Hz, $J_2=2,5$ Hz), 3,64 ppm (d, 1H, $J=5,0$ Hz), 2,09-2,01 ppm (m, 1H), 0,97 ppm (d, 3H, $J=7,0$ Hz), 0,90 ppm (d, 3H, $J=7,0$ Hz).

Ejemplo 11: N-[(4'-[[[(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



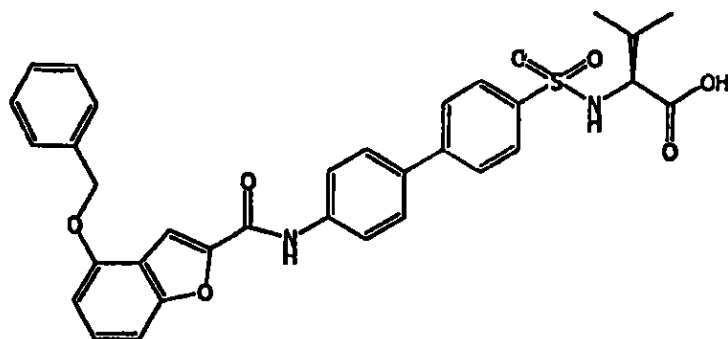
De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, se preparó N-[(4'-[[[(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina a partir de Fmoc-L-Val-resina de Wang y usando cloruro de 4-metoxibenzofurancarbonilo. LCMS MH^+ (m/z) 523. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 ppm (s, 1H), 8,19-7,79 ppm (m, 9H), 7,47 ppm (dd, 1H, $J_1=8,1$ Hz, $J_2=8,1$ Hz), 7,32 ppm (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,90 ppm (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 3,96 ppm (s, 3H), 1,97 ppm (m, 1H), 0,82 ppm (dd, 6H, $J_1=18,0$ Hz, $J_2=6,9$ Hz)

Ejemplo 12: 4'-[(benzo[β]tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina



De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, se preparó 4'-[(benzo[β]tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina a partir de Fmoc-L-Val-resina de Wang y usando cloruro de 4-benzotiofencarbonilo. LCMS MH^+ (m/z) 509. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 10,68 ppm (s, 1H), 8,41 ppm (s, 1H), 8,09-7,80 ppm (m, 12H), 7,54-7,47 ppm (m, 1H), 1,99-1,94 ppm (m, 1H), 0,86-0,80 ppm (m, 6H).

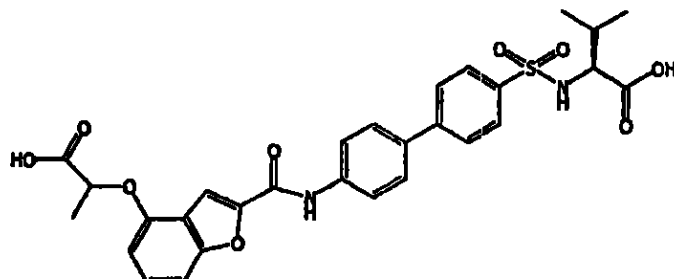
Ejemplo 13: 4'-[(4-benciloxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina



Etapa 1: Se añadió cloruro de 4-benciloxi-benzofuran-2-carbonilo (0,61 mmol) a una solución del producto del Ejemplo 2A-Etapa 4, éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (0,55 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 mantenido a 0°C . Se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera (3X). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después se concentró para dar 350 mg de éster metílico de 2-{4'-[(4-benciloxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}-L-valina.

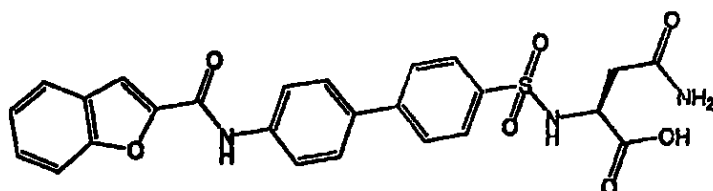
Etapa 2: Se disolvió éster metílico de 2-{4'-[(4-benciloxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}-L-valina (0,24 mmol) en THF y MeOH (2:1) (0,6 ml). Se añadió después una solución 5 M de LiOH en agua (5,0 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (2X), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para dar 55 mg de 2-{4'-[(4-benciloxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}-L-valina pura. LCMS MH^+ (m/z) 599. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,55 ppm (s, 1H), 8,08 ppm (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,97-7,76 ppm (m, 8H), 7,58-7,28 ppm (m, 7H), 7,02 ppm (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 5,31 ppm (s, 2H), 3,94 ppm (s, 2H), 3,58-3,52 ppm (m, 1H), 1,96-1,90 ppm (m, 1H), 0,84 ppm (d, 3H, $J=7,0$ Hz), 0,81 ppm (d, 3H, $J=7,0$ Hz).

Ejemplo 14: 4'-[4-(1-carboxi-etoxi)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonil-L-valina



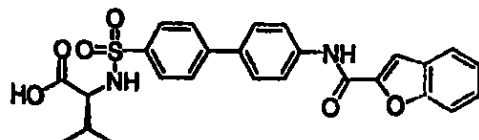
El producto del Ejemplo 13-Etapa 1, éster metílico de 4'-[4-(4-benciloxi-
 5 benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonil-L-valina (0,32 mmol), se disolvió
 en 3 ml de acetato de etilo-MeOH (2:1) y se le añadió Pd/C al 10% (20 mg). Se
 agitó la reacción en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. Se filtró la
 mezcla de reacción a través de celite y después se concentró para dar éster
 metílico de la 4'-[4-(4-hidroxi-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonil-L-
 10 valina con un rendimiento del 80%. El producto (0,13 mmol) se disolvió en DMF
 anhidro (1 ml) y se le añadió Cs₂CO₃ (0,26 mmol), seguido de éster etílico del
 ácido 2-bromo-propiónico (0,13 mmol). Después de comprobar por TLC que la
 reacción se había completado, se diluyó la reacción con acetato de etilo y se
 acidificó con ácido clorhídrico 1 N. Se lavó la capa orgánica con salmuera (2X),
 15 se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para dar 79 mg de éster
 metílico de 4'-[4-(etoxicarbonil-etoxi)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-
 sulfonil-L-valina. El éster se recogió en THF:MeOH (2:1, 2 ml) y se trató con
 NaOH (5 N, 5 eq.). Se agitó la reacción durante una noche, se diluyó con
 acetato de etilo y se acidificó con HCl 1 N. Se aisló la capa orgánica y se lavó
 20 con salmuera (2X), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para
 dar 4'-[4-(etoxicarbonil-etoxi)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonil-L-
 valina. LCMS MH⁺ (m/z) 581. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91-7,68 ppm (m,
 6H), 7,40-7,09 ppm (m, 3H), 6,70 ppm (d, 1H, J=8 Hz), 4,99 ppm (c, 1H, J=13
 Hz), 3,69 ppm (d, 1H, J=5,8 Hz), 2,08-2,00 ppm (m, 1H), 1,69 ppm (d, 3H,
 25 J=6,9 Hz), 0,97 ppm (d, 3H, J=7,0 Hz), 0,96 ppm (d, 3H, J=7,0 Hz)

Ejemplo 15: N-2-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-asparagina



De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, se preparó N-2-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-asparagina a partir de Fmoc-L-asparagina-resina de Wang LCMS MH⁺ (m/z) 508. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 ppm (s, 1H), 8,16-7,50 ppm (m, 12H), 7,39 ppm (dd, 1H, J₁=7,5 Hz, J₂=7,5 Hz), 3,95 ppm (m, 1H), 2,34 ppm (d, 2H, J=6,0 Hz).

Ejemplo 16: ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: A una solución agitada de 4-nitrobifenilo (50,00 g, 0,25 mol) en cloroformo (750 ml) se le añadió gota a gota ácido clorosulfónico (17 ml, 0,3 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. El precipitado blanco formado se recogió por filtración y se lavó con cloroformo frío. Se secó el producto al aire para dar 31,00 g de ácido 4-nitrobifenilsulfónico (rendimiento del 61%).

Etapa 2: El ácido 4-nitrobifenilsulfónico en bruto obtenido anteriormente (31,00 g, 0,11 moles) se diluyó con cloruro de tionilo (100 ml) y se trató con una cantidad catalítica de DMF (0,1 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró al vacío. Para retirar el cloruro de tionilo residual, se añadió tolueno y se concentró para dar 29,00 g (rendimiento del 84%) del producto deseado, cloruro de 4'-nitrobifenil-4-sulfonilo.

Etapa 3: Se añadió a un matraz de fondo redondo seco cloruro de 4'-nitro-bifenil-4-sulfonilo (5,09 g), diclorometano anhidro (50 ml), y clorhidrato de éster metílico de L-valina (1,10 eq.). Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo antes de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (2,50 eq.) Se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó después con acetato de etilo (100 ml) y solución de cloruro amónico saturada (20 ml). Se separaron la capa orgánica y la capa acuosa y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar 6,31 g del producto, éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-nitro-bifenil-4-sulfonilamino)butírico (rendimiento del 95%)

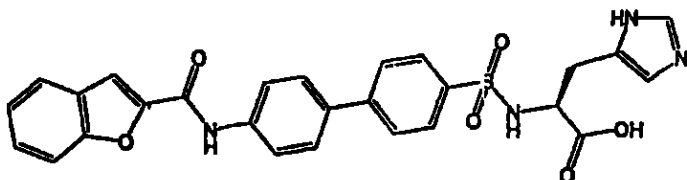
Etapa 4: El producto obtenido en la Etapa 3 anterior se disolvió en acetato de etilo (120 ml). Se le añadió a la solución SnCl_2 dihidrato (4,0 eq.). Se dejó continuar la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se enfrió luego la mezcla de reacción en un baño de agua y se le añadieron solución de carbonato sódico 2 M (30 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un frasco de centrifuga y se centrifugó durante 20 minutos. Se separó el sobrenadante y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de filtración y concentración, se obtuvieron 5,52 g de producto, éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico

Etapa 5: A un matraz secado en horno se le añadieron éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (5,52 g), cloruro de metileno anhidro (100 ml), y *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 eq.). Se enfrió la solución en un baño de hielo y se le añadió después cloruro de benzofurancarbonilo (1,0 eq.). Se dejó la reacción continuar a 0°C durante 4 horas. Se añadió agua y se filtró el precipitado y se lavó con éter frío. Después de secado al vacío, se obtuvo el producto, éster metílico del ácido L-2-(4'-

[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco (6,98 g, rendimiento del 90%).

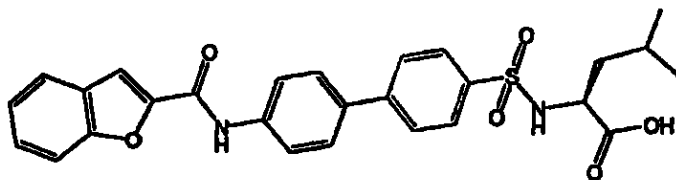
Etapa 6: El producto de éster metílico de la Etapa 5 anterior se disolvió en THF (150 ml). Se le añadió metanol (100 ml) y agua (100 ml), seguida de hidróxido de litio monohidratado (3,60 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que no quedó material de partida. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta ~pH 3,0. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua fría y éter frío para proporcionar 5,65 g de ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico.

Ejemplo 17: N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-histidina



De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, se preparó N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-histidina a partir de Fmoc-N-Boc-L-histidina-resina de Wang. LCMS MH⁺ (m/z) 531. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 ppm (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,98 ppm (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,86-7,73 ppm (m, 10H), 7,44 ppm (dd, 1H, J₁=9,6 Hz, J₂=7,8 Hz), 7,38 ppm (dd, 1H, J₁=7,2 Hz, J₂=7,2 Hz), 6,68 ppm (s, 1H), 6,54 ppm (s, 1H), 2,85 ppm (d, 2H, J=5,1 Hz).

Ejemplo 18: N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-leucina



De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4, se preparó N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-leucina a partir de Fmoc-L-leucina-resina de Wang. LCMS MH⁺ (m/z) 507. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,75 ppm (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 ppm (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,84-7,73 ppm (m, 10H), 7,52 ppm (dd, 1H, J₁=7,2 Hz, J₂=7,2 Hz), 7,38 ppm (dd, 1H, J₁=7,5 Hz, J₂=7,5 Hz), 3,23 ppm (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,81 (m, 7H)

Ejemplo 19: ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico

Etapa 1: A 0,838 g de clorhidrato de éster metílico de L-valina en 15 ml de diclorometano, enfriados en un baño de hielo, se les añadió 1,34 g de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo seguido de 2,79 ml de trietilamina. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con diclorometano. Se lavó el diclorometano con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,77 g de N-[(4-bromofenil)sulfonil]-L-valinato de metilo en forma de un sólido incoloro. Rendimiento ~100%. p.f 88-90°C; MS 348,2 (M-H)⁺.

Etapa 2: Una mezcla de 0,175 g (0,5 mmol) de N-[(4-bromofenil)sulfonil]-L-valinato de metilo, 0,25 g (1,5 mmol) de ácido 4-nitrofenilbórico, 0,087 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y 8 ml de bicarbonato sódico saturado en 8 ml de etilenglicol dimetil éter, se calentó a reflujo durante 2 horas, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. A la reacción se le añadieron 50 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua. Se extrajo la capa de agua con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano acetato de etilo (2:1), para proporcionar 0,159 g de N-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo en forma de un sólido amarillo. Rendimiento 81%. p f 144-146°C; MS: 391,0 (M-H)

Etapa 3: Se le añadieron 1,72 g de 4-bromoanilina a 1,89 g de cloruro del ácido benzofuran-2-carboxílico en 35 ml de diclorometano enfriados en un baño de hielo, seguido de la adición de 4,9 ml de trietilamina. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó después con

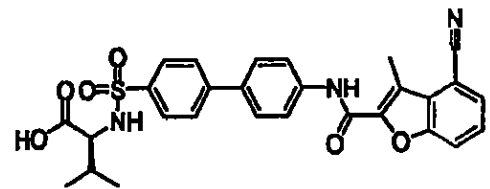
diclorometano. La capa de diclorometano se lavó con agua, HCl 1 N, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,61 g de N-(4-bromofenil)-1-benzofuran-2-carboxamida en forma de un sólido amarillo. Rendimiento 72%. p.f. 178-180°C, MS 314,1 (M-H)⁺.

5 Etapa 4: Una mezcla de 0,74 g de N-(4-bromofenil)-1-benzofuran-2-carboxamida, 0,653 g de bis(pinacolato)diboro, 0,689 g de acetato potásico y 0,096 g de complejo bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (II)-diclorometano en 15 ml de DMSO. se calentó a ~80°C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron a la
10 reacción 20 ml de tolueno, 40 ml de acetato de etilo y 40 ml de agua. Se extrajo la capa de agua con 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se filtraron y se lavaron 4 veces con 40 ml de agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,34 g del éster de borato en forma de un compuesto negro aceitoso.

15 Al producto anterior se le añadieron 0,273 g de N-[(4-bromofenil)sulfonyl]-L-valinato de metilo, 0,13 g de tetrakis(trifenilfosfino)paladio, 7,5 ml de bicarbonato sódico saturado y 12 ml de etilenglicol dimetil éter, y se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 2 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se le añadieron acetato de etilo y agua a
20 la reacción y se filtró la mezcla. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano acetato de etilo (2.1), para proporcionar 0,112 g de N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valinato de metilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento
25 28,4%. p.f. 195-200°C; MS 507,1 (M+H)⁺.

Etapa 5: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, se convirtió el N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valinato de metilo en ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonylamino}-3-metil-butírico.

30 **Ejemplo 20:** ácido L-2-{4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonylamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo con éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (6,336 g, 28,8 mmol, 1 eq) en cloruro de metileno (120 ml) se le añadió en una atmósfera de nitrógeno *N,N*-diisopropiletilamina (12,54 ml, 72,0 mmol, 2,5 eq.). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (7,27 ml, 43,2 mmol, 1,5 eq.). Después de agitar durante una hora, se diluyó la mezcla con cloruro de metileno (350 ml) y se lavó dos veces con agua. Se secó la capa orgánica y se evaporó al vacío para dar éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico adecuado para usar sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,5 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,8 (s, 3H) 4,5 (c, J=7,2 Hz, 2H) 7,2 (d, J=9,6 Hz, 1H) 7,5 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,6 (d, J=8,3 Hz, 1H).

Etapa 2: A éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (721 mg, 2,0 mmol, 1 eq.) en 10 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 322 mg de Zn(CN)₂ (2,74 mmol, 1,37 eq.), y 123 mg de Pd(PPh₃)₄ (0,1 mmol, 0,05 eq) Se calentó la mezcla de reacción hasta 85°C. Se determinó por TLC que la reacción se completó en 2,5 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 5%, se obtuvo éster etílico del ácido 4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 80% (367 mg) ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,6 (t, J=7,1 Hz, 3H) 3,0 (s, 3H) 4,6 (c, J=7,2 Hz, 2 H) 7,8 (dd, J=8,3, 7,6 Hz, 1H) 7,9 (m, 1 H) 8,1 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1 H).

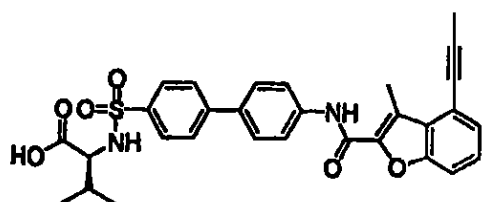
Etapa 3: A 550 mg de éster etílico del ácido 4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (2,4 mmol) en 15 ml de THF se le añadieron 5 ml de MeOH y 5 ml de LiOH 1 N. La reacción se completó en 2 horas. Después de interrumpir con 5 ml de HCl 1 N y tratamiento, se obtuvo ácido 4-ciano-3-metil-benzofuran-2-

carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,7 (s, 3H) 7,7 (m, 1H) 7,9 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 8,1 (m, 1H)

Etapa 4: A una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (525 mg, 2,6 mmol, 1 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 752 mg, 3,9 mmol, 1,5 eq.), y 4-(dimetilamino)piridina (335 mg, 2,7 mmol, 1 eq.) en 15 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, el producto del Ejemplo 2A, Etapa 4. Se agitó la mezcla a 100°C durante 8 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 20%), se obtuvo éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (643 mg, 1,18 mmol) con un rendimiento del 45%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,7$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 7,7 (dd, $J=8,3$, 7,6 Hz, 1H) 7,8 (dd, $J=8,8$, 3,3 Hz, 4H) 7,9 (m, 3H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (m, 1H) 8,3 (d, $J=9,6$ Hz, 1H) 10,8 (s, 1H)

Etapa 5: El éster metílico obtenido en la Etapa 4 (183 mg) se disolvió en THF (8 ml) y metanol (3 ml) y se le añadió LiOH 1 N (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta completar la reacción (~1-2 días). Después se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N hasta ~pH 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-{4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=29,7$, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,8 (m, 6H) 7,9 (d, $J=7,1$ Hz, 1H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=8,6$ Hz, 1H) 10,8 (s, 1H)

Ejemplo 21: ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-prop-1-ynil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



Etapa 1: A éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfoniloxi-benzofuran-2-carboxílico (550 mg, 1,6 mmol, 1 eq.), el producto del Ejemplo 20, Etapa 1, en 5 ml de tolueno en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 60
 5 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 mmol, 0,03 eq.) y tributil-prop-1-inil-estannano (0,55 ml, 1,8 mmol, 1,13 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 3%), se obtuvo éster etílico del ácido 3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 14% (56 mg). ^1H RMN (400
 10 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,4 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,1 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 4,5 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 7,3 (m, 2H) 7,5 (dd, $J=7,6, 1,8$ Hz, 1H).

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, se hidrolizó el éster etílico del ácido 3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carboxílico con un
 15 rendimiento del 99%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,2 (s, 3H) 2,9 (s, 3H) 7,3 (m, 2H) 7,5 (m, 1H)

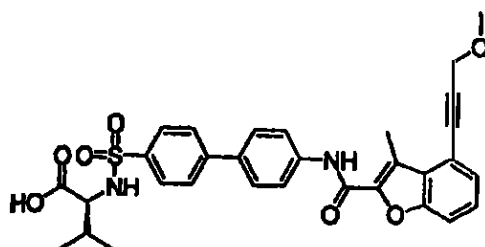
Etapa 3: A una mezcla de ácido 3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carboxílico (46 mg, 0,21 mmol, 1 eq), éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (79 mg, 0,22 mmol, 1 eq.), el producto
 20 del Ejemplo 2A, Etapa 4, y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 127 mg, 0,29 mmol, 1,4 eq.) en 5 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 0,05 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (0,29 mmol, 1,4 eq) Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de tratamiento y
 25 cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 25%), se obtuvo éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico con un rendimiento del 45% (55

mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,8$, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (dd, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 7,4 (d, $J=7,1$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,8 (t, $J=8,8$ Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,6$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

5 Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, se hidrolizó éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico para dar ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 7,4 (d, $J=6,8$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,6$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

10 **Ejemplo 22: ácido L-2-{4'-[4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico**

15



Etapa 1: Al producto del Ejemplo 20, Etapa 1, éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (860 mg, 2,4 mmol, 1 eq.), en 7 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 98 mg de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,14 mmol, 0,06 eq.), 0,42 ml de 3-metoxi-propino (5,0 mmol, 2,1 eq.) y 1,36 ml de trietilamina (9,7 mmol, 4,0 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C durante 18 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 4%), se obtuvo éster etílico del ácido 4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del

20

25 53% (343 mg). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,4 (t, $J=7,2$ Hz, 3H) 2,8 (t,

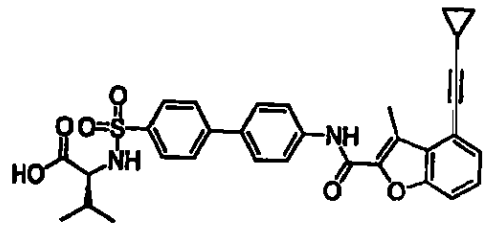
3H) 3,5 (s, 3H) 4,4 (s, 2H) 4,5 (c, J=7,2 Hz, 2H) 7,4 (m, 2H) 7,5 (dd, J=7,7, 1,6 Hz, 1H).

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, se hidrolizó el éster etílico del ácido 4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 100% ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) d ppm 2,7 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 4,3 (s, 2H) 7,3 (m, 2H) 7,4 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1H).

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, se acopló ácido 4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para dar éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 88%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) d ppm 0,9 (dd, J=32,5, 6,7 Hz, 6H) 2,1 (m, 1H) 2,9 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,5 (s, 3H) 3,8 (dd, J=10,1, 5,1 Hz, 1H) 4,4 (s, 2H) 5,1 (d, J=10,1 Hz, 1H) 7,4 (m, 2H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,7 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,9 (dd, J=17,8, 8,7 Hz, 4H) 8,4 (s, 1H).

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, se hidrolizó el éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para dar ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 100%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 0,8 (dd, J=12,0, 6,4 Hz, 6H) 2,0 (dd, J=13,4, 8,1 Hz, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (m, 1H) 4,4 (s, 2H) 7,5 (m, 2H) 7,8 (m, 7H) 8,0 (m, 3H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H)

Ejemplo 23: ácido 2-{4'-[(4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1. Al producto del Ejemplo 20, Etapa 1, éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (1,8 g, 5,1 mmol, 1 eq.), en 2 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 200 mg de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,28 mmol, 0,05 eq.), Et_3N (2,85 ml, 20,4 mmol, 4 eq.), ciclopropiletinil-trimetilsilano (1 g, 7,2 mmol, 1,4 eq.) y fluoruro de tetrabutilamonio (5,1 ml, 1,0 M en THF, 5,1 mmol, 1 eq.). Se selló la mezcla de reacción y se calentó hasta 80°C durante 12 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 2%), se obtuvo éster etílico del ácido 4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 15% (202,6 mg) ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,7 (m, 2H) 0,9 (m, 2H) 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 1,5 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 4,3 (c, $J=7,2$ Hz, 2H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (dd, $J=8,3, 7,3$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H).

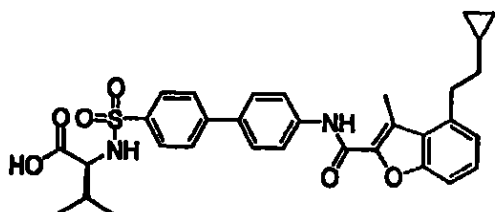
Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, se hidrolizó el éster etílico del 4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (m, 2H) 0,9 (m, 2H) 1,6 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 7,3 (dd, $J=7,6, 1,0$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (dd, $J=8,3, 1,0$ Hz, 1H).

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, el acoplamiento de ácido 4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico dió éster metílico del ácido L-2-(4'-[(4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del

54%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,9 (m, 10H) 1,6 (m, 1H) 2,1 (m, 1H) 2,9 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, $J=10,1$, 5,1 Hz, 1H) 5,1 (d, $J=10,1$ Hz, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,7 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,9 (dd, $J=18,8$, 8,7 Hz, 4H) 8,4 (s, 1H).

5 Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, se hidrolizó el éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo para dar ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico. ^1H RMN
10 (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (m, $J=12,6$, 6,6 Hz, 8H) 1,0 (m, 2H) 1,7 (m, 1H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,1$, 5,8 Hz, 1H) 7,3 (dd, $J=7,6$, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H)

Ejemplo 24: ácido L-2-{4'-[(4-(2-ciclopropil-etil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico
15

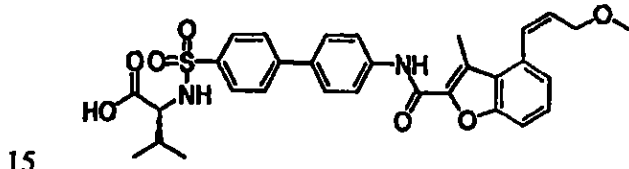


Etapa 1: A una solución del producto del Ejemplo 23, Etapa 3, éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropiletinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (132 mg, 0,23 mmol), en
20 10 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió Pd/C al 5% (32 mg). Se unió un globo de hidrógeno a la mezcla de reacción. Después de 36 horas, se filtró la reacción a través de celite y se concentró el filtrado al vacío. El producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar éster metílico del
25 ácido L-2-{4'-[(4-(2-ciclopropil-etil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con un rendimiento del 56%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,1 (d, $J=4,8$ Hz, 2H) 0,4 (dd, $J=8,0$, 1,6 Hz, 2H) 0,8 (dd, $J=14,7$, 6,8 Hz, 6H) 1,6 (m, 2H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1

(m, 2H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (m, 1H) 7,1 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (dd, J=10,2, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=10,1 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H).

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, se hidrolizó el éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(2-ciclopropil-etil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para dar ácido L-2-(4'-{[4-(2-ciclopropil-etil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,1 (d, J=5,6 Hz, 2H) 0,4 (d, J=8,1 Hz, 2H) 0,8 (m, 6H) 1,6 (m, 2H) 2,0 (dd, J=13,4, 7,8 Hz, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (m, 1H) 3,6 (m, 3H) 7,1 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,6 Hz, 2H) 8,0 (d, J=10,4 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H)

Ejemplo 25: ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-Z-propenil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico

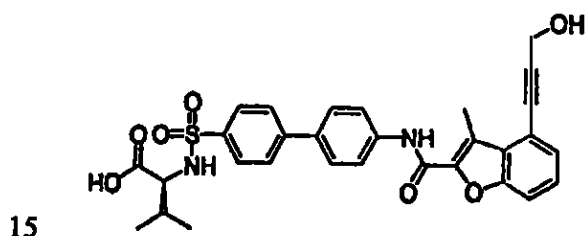


Etapa 1: A una solución del producto del Ejemplo 22, Etapa 1, éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-prop-1-enil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (132 mg, 0,22 mmol), en 10 ml de tolueno en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió Pd/CaCO₃ (envenenado con plomo, 34 mg). Se unió un globo de hidrógeno a la mezcla de reacción. Después de 24 horas, se filtró la reacción a través de celite y se concentró el filtrado al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-Z-propenil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 38%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (dd, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 3,4 (s, 1H) 4,1 (m, J=6,3, 1,5 Hz, 2H) 6,0 (m, 1H) 7,1 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,2 (d, J=12,4 Hz, 1H) 7,5 (d, 1H) 7,6 (d,

J=8,1 Hz, 1H) 7,8 (t, J=8,8 Hz, 4H) 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,3 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, se hidrolizó el éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3-metoxi-Z-propenil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para dar ácido L-2-(4'-[[4-(3-metoxi-Z-propenil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 100%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,8, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (dd, J=13,3, 6,4 Hz, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 4,1 (d, J=7,8 Hz, 2H) 6,0 (m, 1H) 7,1 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,2 (d, J=10,4 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 26: ácido L-2-(4'-[[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, Etapa 1, se preparó éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a partir de alcohol propargílico y éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 38%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,8 (s, 3H) 4,4 (m, 4H) 5,4 (t, J=6,1 Hz, 1H) 7,4 (dd, J=7,5, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H).

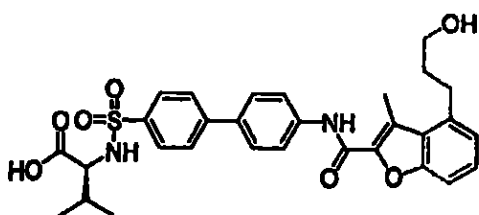
Etapa 2. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, la hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionó ácido 4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

2,8 (s, 3H) 4,4 (d, J=6,1 Hz, 2H) 5,4 (t, J=5,9 Hz, 1H) 7,4 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H).

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, el acoplamiento de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con ácido 4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionó éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 51% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 4,4 (d, J=6,1 Hz, 2H) 5,4 (m, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H) 7,8 (t, J=8,6 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H)

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, la hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionó ácido L-2-(4'-{[4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,0, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,5 (m, 1H) 4,4 (d, J=5,8 Hz, 2H) 5,4 (t, J=6,1 Hz, 1H) 7,4 (dd, J=7,6, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,0 (d, J=7,8 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 27: ácido L-2-(4'-{[4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: El producto del Ejemplo 26, Etapa 1, éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, se hidrogenó para dar éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico de

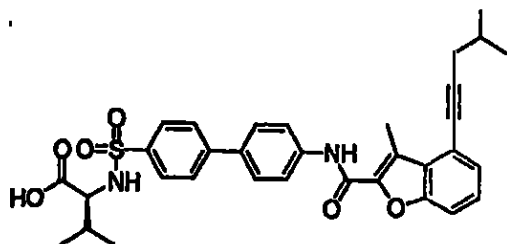
acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24, Etapa 1, con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d ppm 1,3 (t, $J=5,2$ Hz, 1H) 1,4 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,0 (m, 2H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (m, 2H) 3,8 (m, 2H) 4,5 (c, $J=7,2$ Hz, 2H) 7,1 (dd, $J=7,2, 0,9$ Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,4 (m, 1H).

5 Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, para proporcionar ácido 4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d ppm 1,8 (m, 2H) 2,7 (s, 3H) 3,0 (m, 2H) 3,5 (m, 2H) 4,6 (t, $J=5,1$ Hz, 1H) 7,1 (dd, $J=7,1, 1,0$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,4 (m, 1H).

10 Etapa 3: El acoplamiento de amida del éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con ácido 4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionó éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 100% ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d ppm 0,9 (dd, $J=32,1, 6,8$ Hz, 6H) 2,0 (m, 3H) 2,9 (s, 3H) 3,1 (m, 2H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (m, 3H) 5,1 (d, $J=10,1$ Hz, 1H) 7,1 (m, 1H) 7,4 (m, 2H) 7,6 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,7 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (dd, $J=16,7, 8,6$ Hz, 4H) 8,5 (s, 1H)

20 Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó ácido L-2-(4'-[[4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) d ppm 0,8 (dd, $J=12,55, 6,7$ Hz, 6H) 1,8 (m, 2H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (m, 2H) 3,5 (m, 2H) 3,6 (dd, $J=9,3, 6,1$ Hz, 1H) 4,6 (s, 1H) 7,1 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,1$ Hz, 1H) 10,5 (s, 1H).

25 **Ejemplo 28: ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico**



Etapa 1: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 22, Etapa 1, se preparó éster etílico del ácido 3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carboxílico a partir de 4-metil-pent-1-ino y éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 81%.
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (s, 3H) 1,0 (s, 3H) 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,4 (d, J=6,6 Hz, 2H) 2,8 (s, 3H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2H) 7,4 (dd, J=7,6, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H)

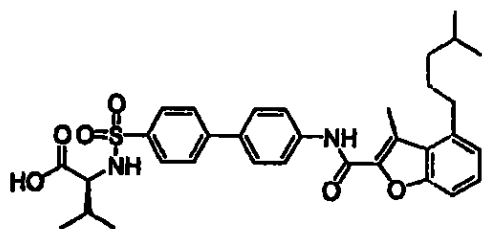
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, para proporcionar ácido 3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (d, J=6,6 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,4 (d, J=6,6 Hz, 2H) 2,8 (s, 3H) 7,3 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H) 13,5 (s, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de amida del éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con ácido 3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, para proporcionar éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico con un rendimiento del 42%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,1 (d, J=6,6 Hz, 6H) 1,9 (m, 2H) 2,5 (d, J=6,6 Hz, 2H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,0, 6,9 Hz, 1H) 7,4 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-

sulfonilamino)butírico se realizó de acuerdo el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, para proporcionar ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 1,1 (d, J=6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 2H) 2,5 (d, J=6,6 Hz, 2H) 2,8 (s, 3H) 3,5 (m, 1H) 7,4 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 29: ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(4-metil-pentil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico



10

Etapa 1: La hidrogenación del producto del Ejemplo 28, Etapa 1, éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico, se realizó de acuerdo con el Ejemplo 24, Etapa 1, para proporcionar éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(4-metil-pentil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, J=14,9, 6,8 Hz, 6H) 0,9 (m, J=6,6 Hz, 6H) 1,3 (m, 2H) 1,6 (m, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,0 (m, 2H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (t, J=6,8 Hz, 1H) 7,1 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (dd, J=10,0, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,3 (d, J=8,6 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H).

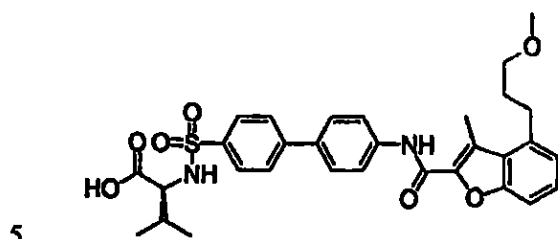
20

Etapa 2: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(4-metil-pentil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(4-metil-pentil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, J=12, 6, 6,8 Hz, 6H) 0,9 (d, J=6,6 Hz, 6H) 1,3 (m, 2H) 1,6 (m, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,0 (d, 2H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,1 (d,

25

J=6,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,6 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 30: ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: La hidrogenación del producto del Ejemplo 22, Etapa 3, éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, de acuerdo con el Ejemplo 24, Etapa 1, proporcionó éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (m, 2H) 3,3 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,4 (m, J=6,2, 6,2 Hz, 2H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,1 (d, J=6,6 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (dd, J=10,0, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H)

10

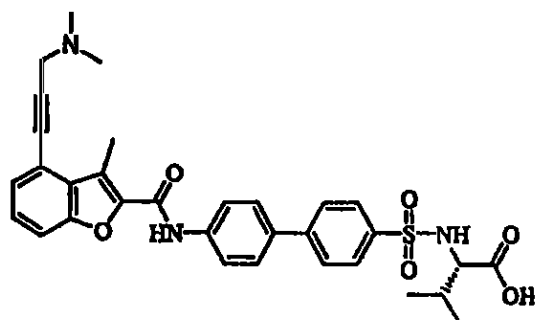
15

Etapa 2: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) δ ppm 1,9 (m, 2H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (m, 2H) 3,3 (s, 3H) 3,4 (t, J=6,2 Hz, 2H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,1 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,4 (dd, J=8,3, 7,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H).

20

Ejemplo 31: ácido L-2-(4'-{[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico

25



Etapa 1: Al producto del Ejemplo 20, Etapa 1, éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (900 mg, 2,56 mmol, 1 eq.), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 1-dimetilamino-2-propino (425 mg, 5,11 mmol, 2 eq.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (90 mg, 0,13 mmol, 0,05 eq.), y trietilamina (1,4 ml, 10,23 mmol, 4 eq.), en 25 ml de tolueno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas hasta que se determinó por TLC que la reacción se había completado. Después de tratamiento y cromatografía en columna (MeOH/diclorometano al 0-10%), se obtuvo éster etílico del ácido 4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 65% (474 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,4 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,3 (s, 6H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (s, 2H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 7,4 (dd, $J=7,3, 1,0$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, $J=8,2, 0,9$ Hz, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, proporcionó ácido 4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 70%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,8 (s, 3H) 2,9 (s, 6H) 4,4 (s, 2H) 7,5 (m, 2H) 7,8 (m, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionó éster metílico del ácido L-2-(4'-[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 60%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,8, 6,7$ Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,9 (s, 3H) 2,9 (s, 6H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd,

MA

J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 4,4 (s, 2H) 7,6 (m, 2H) 7,8 (t, J=8,3 Hz, 5H) 7,9 (m, 2H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-

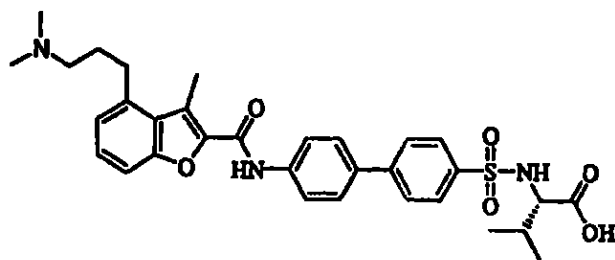
5 sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20,

Etapa 5, proporcionó ácido L-2-(4'-[[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con

rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,9 (s, 3H) 2,9 (s, 6H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 4,4 (s, 2H) 7,6 (m, 2H) 7,8 (m, 7H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,6 Hz, 1H) 10,7 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

10

Ejemplo 32: ácido L-2-(4'-[[4-(3-dimetilamino-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



15 Etapa 1: A una solución del producto del Ejemplo 31, Etapa 3, éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (200 mg, 0,33 mmol) en 5 ml de diclorometano, se le añadió Pd/C al 5% (66 mg) y se agitó la reacción a temperatura ambiente en 1 atmósfera de hidrógeno durante 72 horas. La

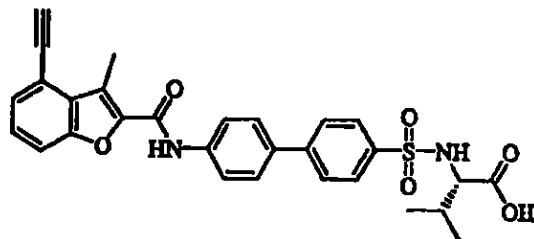
20 mezcla de reacción se filtró a través de celite, y se concentró el filtrado al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3-dimetilamino-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,9, 6,8

25 Hz, 6H) 1,8 (dd, 2H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (s, 6H) 2,4 (m, 2H) 2,8 (s, 3) 3,0 (m, 2H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,1 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m,

1H) 7,8 (dd, J=9,9, 8,8 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H)

Etapa 2: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3-dimetilamino-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico del acuerdo al procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 4, proporcionó ácido L-2-(4'-[[4-(3-dimetilamino-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,1 (m, 2H) 2,8 (d, J=4,5 Hz, 6H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (m, 2H) 3,2 (m, 2H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 33: ácido L-2-(4'-[[4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



15

Etapa 1: El acoplamiento del producto del Ejemplo 20, Etapa 1, éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico con (trimetilsilil)-acetileno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, Etapa 1, proporcionó éster etílico del ácido 3-metil-4-trimetilsilaniletinil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 41% después de purificación usando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano al 1-5%).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-trimetilsilaniletinil-benzofuran-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, proporcionó ácido 4-etinil-3-metil benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 73%.

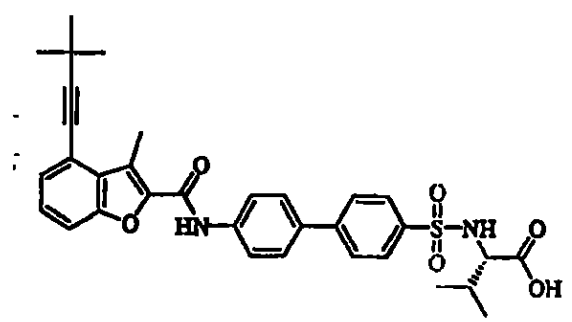
Etapa 3. El acoplamiento del ácido 4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-

119

metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionó éster metílico del ácido L-2-{4'-[[4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con un rendimiento del 96%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 0,8 (dd, J=14,9, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 4,6 (s, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H)

Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-{4'-[[4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 4, proporcionó ácido L-2-{4'-[[4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 4,6 (s, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,8 (m, 3H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 34: ácido L-2-{4'-[[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: El acoplamiento del producto del Ejemplo 20, Etapa 1, éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico con 3,3-dimetil-1-butino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31, Etapa 1, proporcionó éster etílico del ácido 4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 58% después de purificación mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos al 1-5% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1,3 (s, 12H) 2,8 (s, 3H) 4,4 (c, J=7,2 Hz, 2H) 7,3 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1H) 7,4 (dd, J=8,3, 7,6 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H).

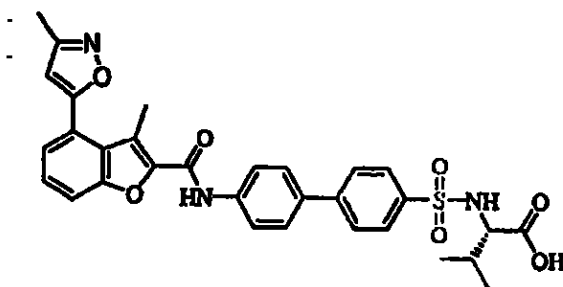
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, proporcionó ácido 4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 80%

5 Etapa 3: El acoplamiento del ácido 4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionó éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con
10 un rendimiento del 52%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,8$, 6,7 Hz, 6H) 1,4 (s, 9H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 7,3 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, $J=9,1$ Hz, 1H) 7,8 (t, $J=8,8$ Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó
15 ácido L-2-(4'-[[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6$, 6,8 Hz, 6H) 1,4 (s, 9H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 7,3 (dd, $J=7,5$, 0,9 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, $J=8,3$, 1,0 Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 35: ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico

25



Etapa 1: Al producto del Ejemplo 33, Etapa 1, éster etílico del ácido 3-metil-4-trimetilsilaniletinil-benzofuran-2-carboxílico (1,5 g, 4,99 mmol, 1 eq), en THF (10 ml) en una atmósfera de argón, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 6 ml, 5,99 mmol, 1,2 eq) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo éster etílico del ácido 4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 35%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,8 (s, 3H) 4,4 (m, J=7,1, 7,1, 7,1 Hz, 2H) 4,6 (s, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,7 (dd, J=7,7, 1,4 Hz, 1H)

Etapa 2: A una solución de éster etílico del ácido 4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (228 mg, 0,99 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (5 ml) en una atmósfera de argón, se le añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (327 mg, 1,5 mmol, 1,5 eq.) y 4-(dimetilamino)piridina (12 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq.). Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción nitroetano (79 μl , 1,1 mmol, 1,1 eq.) en acetonitrilo (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo éster etílico del ácido 3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 25%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,3 (s, 3H) 2,4 (s, 3H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2H) 6,8 (s, 1H) 7,5 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,9 (dd, J=8,5, 0,9 Hz, 1H).

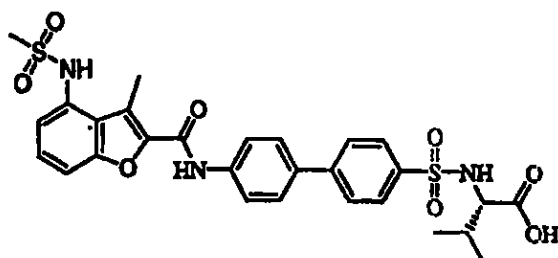
Etapa 3: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, proporcionó ácido 3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,3 (s, 3H) 2,4 (s, 3H) 6,8 (s, 1H) 7,5 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,9 (d, J=9,1 Hz, 1H).

Etapa 4. El acoplamiento del ácido 3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionó éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-([3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico con un

rendimiento del 52%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,7$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,4 (s, 3H) 2,5 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 6,8 (s, 1H) 7,5 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,8 (dd, $J=8,5$, 6,4 Hz, 4H) 7,9 (m, 3H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,1$ Hz, 1H) 10,7 (s, 1H).

- 5 Etapa 5: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico con un rendimiento del 38% después de purificación por HPLC preparativa. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4$, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,4 (s, 3H) 2,5 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 5,8 Hz, 1H) 6,8 (s, 1H) 7,5 (dd, $J=7,6$, 1,0 Hz, 1H) 7,7 (dd, $J=8,3$, 7,3 Hz, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 3H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,7 (s, 1H).

- 15 **Ejemplo 36: ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico**



- Etapa 1: Al producto del Ejemplo 20, Etapa 1, éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (800 mg, 2,27 mmol), en 25 ml de tolueno, se le añadieron metanosulfonamida (650 mg, 6,82 mmol, 3 eq.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (208 mg, 0,23 mmol, 0,1 eq.), bifenil-2-il-di-*tert*-butilfosfano (68 mg, 0,23 mmol, 0,1 eq.) y fosfato de potasio tribásico (965 mg, 4,55 mmol, 2 eq.) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de tratamiento y filtración, se obtuvo éster etílico del ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 67% (450 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t,

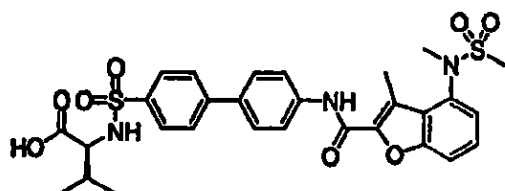
J=7,1 Hz, 3H) 2,7 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2H) 7,3 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=8,3, 7,6 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 9,5 (s, 1H)

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, se hidrolizó éster etílico del ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para proporcionar ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 92% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,7 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 7,2 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=8,3, 7,6 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 9,5 (s, 1H).

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, se acopló ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para proporcionar éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con un rendimiento del 23%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,3 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=9,1 Hz, 1H) 7,8 (t, J=8,6 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, se hidrolizó éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico a ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 5,8 Hz, 1H) 7,3 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H)

Ejemplo 37: ácido L-2-(4'-[(4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: A una mezcla del producto del Ejemplo 36, Etapa 1, éster etílico del ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (438 mg, 1,47 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (430 mg, 3,11 mmol, 2,1 eq) en 4 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 0,18 ml de yodometano (2,89 mmol, 2 eq). Se selló la mezcla de reacción y se calentó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de una tratamiento, se obtuvo éster etílico del ácido 4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma pura sin purificación adicional (rendimiento del 100%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 1,4 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,0 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 4,5 (c, J=7,1 Hz, 2H) 7,2 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 1H).

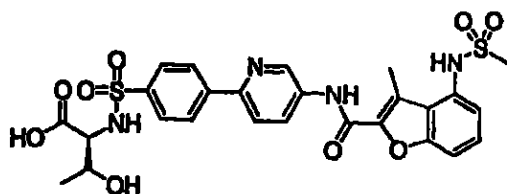
Etapa 2 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 3, la hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionó ácido 4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz $DMSO-d_6$) d ppm 2,7 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 7,5 (m, 2H) 7,7 (dd, J=8,2, 1,1 Hz, 1H).

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, el acoplamiento de ácido 4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionó éster metílico del ácido L-2-(4'-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 100%. ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) d ppm 0,8 (dd, J=14,9, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (d, J=0,5 Hz, 3H) 2,8 (s, 3H) 2,9 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,6 (m, 2H) 7,7 (m, 1H) 7,8

(dd, J=8,7, 7,2 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (m, 3H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H)

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, la hidrólisis del éster metílico del L-2-(4'-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico
 5 proporcionó ácido L-2-(4'-[4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 100%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,5, 6,2 Hz, 1H) 7,6 (m,
 10 2H) 7,7 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,6 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H)

Ejemplo 38: ácido L-3-hidroxi-2-(4-{5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonilamino)butírico



Etapa 1: A una mezcla de sal clorhidrato de éster metílico del ácido L-2-amino-3-*tert*-butoxi-butírico (4,87 g, 21,6 mmol, 1 eq.) y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (5,51 g, 21,6 mmol, 1 eq.) en 50 ml de diclorometano a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,5 ml, 43,1 mmol, 2 eq) gota a gota. Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó
 20 reaccionar a temperatura ambiente durante 1 hora Después de tratamiento y trituración con hexanos, se obtuvo éster metílico del ácido L-2-(4-bromobencenosulfonilamino)-3-*tert*-butoxi-butírico con un rendimiento del 88% (7,77 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (s, 9H) 1,0 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, J=9,7, 3,4 Hz, 1H) 4,0 (dd, J=6,2, 3,7 Hz, 1H) 7,7 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,8 (m,
 25 2H) 8,2 (d, J=9,6 Hz, 1H).

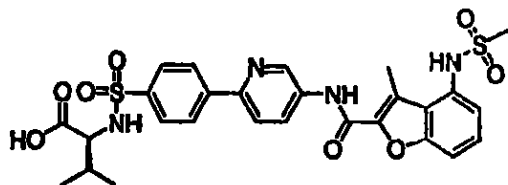
Etapa 2: A una mezcla de éster metílico del ácido L-2-(4-bromobencenosulfonilamino)-3-*tert*-butoxi-butírico (811 mg, 2 mmol, 1 eq.),

- bis(pinacolato)diboro (1,55 g, 6,1 mmol, 2,05 eq.), y KOAc (622 mg, 6,34 mmol, 3,17 eq.) en una atmósfera de nitrógeno en 45 ml de DMSO, se le añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (110 mg, 0,13 mmol, 0,065 eq.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C durante 18 horas. Después de tratamiento y cromatografía
- 5 en columna, se obtuvo éster metílico del ácido L-3-*tert*-butoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonilamino]butírico con un rendimiento del 77% (696 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,0 (s, 9H) 1,3 (s, 12H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, $J=9,7$, 3,7 Hz, 1H) 3,9 (dd, $J=6,2$, 3,7 Hz, 1H) 7,8 (m, 4H) 8,1 (d, $J=9,9$ Hz, 1H)
- 10 Etapa 3: Una mezcla de éster metílico del ácido L-3-*tert*-butoxi-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonilamino]butírico (696 mg, 1,53 mmol, 1 eq.), 2-bromo-5-nitropiridina (932 mg, 4,59 mmol, 3 eq.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (88 mg, 0,076 mmol, 0,05 eq.), y K_2CO_3 (423 mg, 3,06 mmol, 2 eq.) en 10 ml de 1,2-dimetoxietano y 5 ml de agua, se calentó hasta 90°C en una
- 15 atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas, se completó la reacción y se sometió a tratamiento y cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 20%) para dar éster metílico del ácido L-3-*tert*-butoxi-2-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]butírico con un rendimiento del 81% (557 mg). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,0 (s, 12H) 3,4 (s, 3H) 3,9 (dd, $J=9,9$, 3,5 Hz, 1H)
- 20 4,0 (m, 1H) 8,0 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 8,2 (d, $J=9,9$ Hz, 1H) 8,4 (m, 3H) 8,7 (dd, $J=8,8$, 2,8 Hz, 1H) 9,5 (d, $J=2,5$ Hz, 1H).
- Etapa 4: A 550 mg de éster metílico del ácido L-3-*tert*-butoxi-2-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]butírico en 10 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 125 mg de Pd/C al 5%. Se introdujo un
- 25 globo de hidrógeno a la mezcla de reacción. Después de 24 horas, la mezcla se sometió a tratamiento para dar éster metílico del ácido L-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]-3-*tert*-butoxi-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,0 (s, 9H) 1,0 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, $J=9,7$, 3,7 Hz, 1H) 3,9 (dd, $J=6,2$, 3,7 Hz, 1H) 5,7 (s, 2H) 7,8 (t, $J=9,0$ Hz, 3H) 8,0 (d, $J=9,6$ Hz, 1H) 8,1 (m, 3H).
- 30

Etapa 5 El acoplamiento de amida del producto del Ejemplo 36, Etapa 2, ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, con éster metílico del ácido L-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]-3-*terc*-butoxi-butírico, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionó éster metílico del ácido L-3-*terc*-butoxi-2-[4-{5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino}]butírico con un rendimiento del 42%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (s, 9H) 1,0 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,9 (dd, J=9,7, 3,7 Hz, 1H) 4,0 (dd, J=6,2, 3,7 Hz, 1H) 7,3 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H) 7,9 (d, J=8,6 Hz, 2H) 8,1 (m, 2H) 8,3 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,4 (dd, J=8,7, 2,7 Hz, 1H) 9,1 (d, J=3,0 Hz, 1H) 9,6 (s, 1H) 10,8 (s, 1H).

Etapa 6: A 100 mg de éster metílico del ácido L-3-*terc*-butoxi-2-[4-{5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino}]butírico en 8 ml de dicloroetano se le añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1,5 horas, se retiró el disolvente al vacío. Al residuo en bruto se le añadieron THF (8 ml), MeOH (3 ml) y LiOH 1 N (4,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (~1-2 días). Después se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 4. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se recrystalizó el residuo en bruto para dar ácido 3-hidroxi-2-[4-{5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino}]butírico con un rendimiento del 72%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (s, 9H) 1,0 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,9 (dd, J=9,7, 3,7 Hz, 1H) 4,0 (dd, J=6,2, 3,7 Hz, 1H) 7,3 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H) 7,9 (d, J=8,6 Hz, 2H) 8,1 (m, 2H) 8,3 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,4 (dd, J=8,7, 2,7 Hz, 1H) 9,1 (d, J=3,0 Hz, 1H) 9,6 (s, 1H) 10,8 (s, 1H).

30 **Ejemplo 39: ácido L-2-[4-{5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino}-3-metil-butírico**



Etapa 1: Se preparó éster metílico del ácido L-3-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencenosulfonilamino]butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Etapa 2, a partir de éster metílico del
 5 ácido L-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico y bis(pinacolato)diboro, con un rendimiento del 90% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=9,0$, 6,7 Hz, 6H) 1,3 (s, 12H) 1,9 (m, 1H) 3,4 (s, 3H) 3,5 (dd, $J=9,2$, 6,9 Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,8 (m, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).

Etapa 2: Se preparó éster metílico del ácido L-3-metil-2-[4-(5-nitro-
 10 piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 36, Etapa 3, a partir de éster metílico del ácido L-3-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxoborolan-2-il)bencenosulfonilamino]butírico y 2-bromo-5-nitropiridina con un rendimiento del 78% ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,9 (dd, $J=36,1$, 6,8 Hz, 6H) 2,1 (m, 1H) 3,5 (s, 3H) 3,8 (dd, $J=10,0$, 4,9 Hz, 1H) 5,2 (d, $J=9,9$ Hz, 1H) 8,0 (dd, $J=8,7$, 1,9 Hz, 3H) 8,2 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,6 (dd, $J=8,7$, 2,7 Hz, 1H) 9,5 (d, $J=3,3$ Hz, 1H).

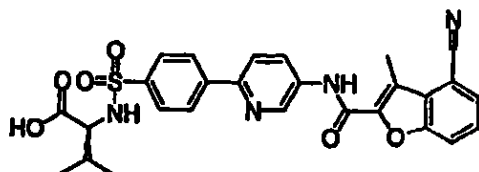
Etapa 3: La hidrogenación de éster metílico del ácido L-3-metil-2-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 36, Etapa 4, proporcionó éster metílico del ácido L-2-[4-(5-amino-
 20 piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,9$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,3 (s, 3H) 3,5 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 5,7 (s, 2H) 7,0 (dd, $J=8,6$, 2,8 Hz, 1H) 7,7 (m, 3H) 8,1 (m, 3H) 8,2 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).

Etapa 4: El acoplamiento de amida del ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-[4-(5-amino-
 25 piridin-2-il)bencenosulfonilamino]-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionó éster metílico del ácido L-2-[4-[5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-

il)-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 22%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,5$, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 7,3 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 8,3 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 8,4 (dd, $J=8,8$, 2,5 Hz, 1H) 9,1 (dd, $J=2,0$ Hz, 1H) 9,6 (s, 1H) 10,8 (s, 1H)

Etapa 5: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-(4-{5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó ácido L-2-(4-{5-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=13,4$, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 5,8 Hz, 1H) 7,3 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,9 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (dd, $J=9,0$, 3,2 Hz, 2H) 8,3 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 8,4 (dd, $J=8,7$, 2,4 Hz, 1H) 9,1 (d, $J=2,5$ Hz, 1H) 9,6 (s, 1H) 10,8 (s, 1H)

Ejemplo 40: ácido L-2-(4-{5-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico

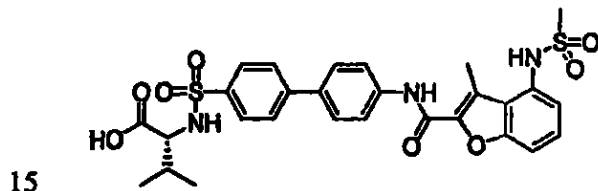


Etapa 1: El acoplamiento de amida del producto del Ejemplo 20, Etapa 3, ácido 4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, con éster metílico del ácido L-2-[4-(5-amino-piridin-2-il)-bencenosulfonilamino]-3-metil-butírico, el producto del Ejemplo 39, Etapa 3, se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido L-2-(4-{5-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 57%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1

Hz, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 7,6 Hz, 1H) 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (dd, J=7,5, 0,9 Hz, 1H) 8,1 (m, 2H) 8,3 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 8,4 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H) 9,1 (d, J=1,8 Hz, 1H) 11,0 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-(4-{5-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó ácido L-2-(4-{5-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,1, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,3 Hz, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 7,6 Hz, 1H) 7,9 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,9 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1H) 8,1 (m, 3H) 8,3 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,4 (dd, J=8,8, 2,5 Hz, 1H) 9,1 (dd, J=2,5, 0,8 Hz, 1H) 11,0 (s, 1H).

Ejemplo 41: ácido D-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



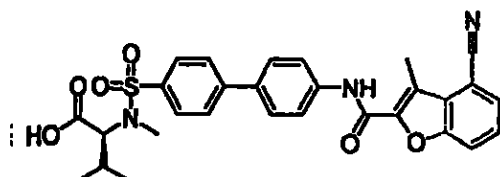
Etapa 1: El acoplamiento de Suzuki de éster metílico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilamina se realizó de acuerdo con el ejemplo 38, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido D-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 88%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=15,2, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,3 (s, 3H) 3,5 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 5,4 (s, 2H) 6,7 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,5 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,7 (d, J=4,5 Hz, 4H) 8,2 (d, J=9,3 Hz, 1H).

Etapa 2: El acoplamiento de amida de éster metílico del ácido D-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, se realizó de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido D-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con

un rendimiento del 58%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,8$, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,3 Hz, 1H) 7,3 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 7,8 (t, $J=8,3$ Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

- 5 Etapa 3: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-2-(4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,9$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,5$, 5,9 Hz, 1H) 7,3 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).
- 10

Ejemplo 42: ácido L-2-({4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}metil-amino)-3-metil-butírico



- 15 Etapa 1: Se preparó éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-nitro-bifenil-4-sulfonilamino)butírico a partir de cloruro de 4'-nitro-bifenil-4-sulfonilo y sal ácida clorhidrato de éster metílico del ácido 2-amino-3-metil-butírico, de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=13,4$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 8,0 (dd, $J=15,8$, 9,0 Hz, 4H) 8,3 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,4 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).
- 20

- Etapa 2: A una mezcla de éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-nitro-bifenil-4-sulfonilamino)butírico (1,05 mg, 2,7 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (1,1 g, 8 mmol, 3 eq.) en 8 ml de DMF, se le añadió yodometano (0,25 ml, 4,0 mmol, 1,5 eq.), en una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 horas, se sometió la
- 25 mezcla a tratamiento para dar éster metílico del ácido L-3-metil-2-[metil-(4'-nitro-bifenil-4-sulfonil)amino]butírico con un rendimiento del 94% (1,023 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (dd, $J=8,8$, 6,6 Hz, 6 H) 2,1 (m, 1H) 2,8

(s, 3H) 3,3 (s, 3H) 4,0 (d, J=10,6 Hz, 1H) 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (m, 4H) 8,4 (d, J=9,1 Hz, 2 H).

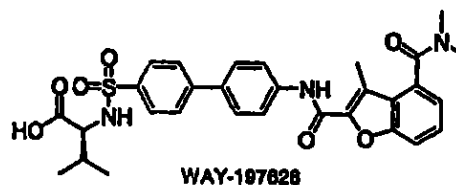
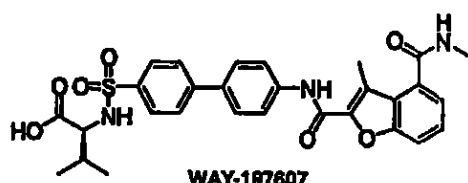
Etapa 3: La hidrogenación de éster metílico del ácido L-3-metil-2-[metil-(4'-nitro-bifenil-4-sulfonil)amino]butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 4, para dar éster metílico del ácido L-2-[(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)metil-amino]-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (dd, J=10,4, 6,6 Hz, 6H) 2,0 (dd, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 4,0 (d, J=7,1 Hz, 1H) 5,4 (s, 2H) 6,7 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,5 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,7 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,8 (m, 2H)

Etapa 4: Acoplamiento de amida de éster metílico del ácido L-2-[(4'-amino-bifenil-4-sulfonil)metil-amino]-3-metil-butírico con ácido 4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 20, Etapa 3) con un rendimiento del 75%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (dd, J=10,6, 6,6 Hz, 6H) 2,1 (dd, 1H) 2,8 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 4,0 (d, J=10,6 Hz, 1H) 7,7 (dd, J=8,6, 7,6 Hz, 1H) 7,8 (dd, J=8,7, 3,2 Hz, 4H) 7,9 (m, 3H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (dd, J=8,5, 0,9 Hz, 1H) 10,8 (s, 1H)

Etapa 5: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-[(4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil)metil-amino]-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para dar ácido L-2-[(4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil)metil-amino]-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,9 (dd, J=21,3, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (d, J=10,1 Hz, 6H) 4,0 (d, J=10,6 Hz, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 7,6 Hz, 1H) 7,8 (t, J=8,8 Hz, 4H) 7,9 (m, 3H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (dd, J=8,5, 0,9 Hz, 1H) 10,8 (s, 1H).

Ejemplos 43A y B: sal trietilamina del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilcarbamoil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico y sal trietilamina del ácido 2-{4'-[(4-dimetilcarbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico

...



- Etapa 1. A 213 mg de éster etílico del ácido 4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 20, Etapa 2) en 6 ml de etanol y 6 ml de DMSO, se le añadieron 3 ml de Na_2CO_3 (3 M), seguido de 3 ml de H_2O_2 (30% en agua).
- 5 Después de 24 horas de reacción, se sometió la mezcla a tratamiento para dar éster etílico del ácido 4-carbamoyl-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,4 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 7,4 (dd, $J=7,3$, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (dd, $J=8,3$, 7,3 Hz, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,8 (m, 1H) 8,0 (s, 1H).
- 10 Etapa 2: A 200 mg de éster etílico del ácido 4-carbamoyl-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,81 mmol, 1 eq.) en 5 ml de DMF, se le añadieron 50 mg de NaH (60% en aceite mineral, 1,25 mmol, 1,5 eq.) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos de reacción, se añadió yodometano (0,053 ml, 0,85 mmol, 1 eq.) a la reacción. La mezcla fue calentada después
- 15 hasta 50°C durante 12 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna, se obtuvo una mezcla de éster etílico del ácido 3-metil-4-metilcarbamoyl-benzofuran-2-carboxílico y éster etílico del ácido 4-dimetilcarbamoyl-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (76 mg) ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,8 (d, $J=4,5$ Hz, 6H) 4,4 (c, $J=7,2$ Hz, 2H) 7,3 (dd, $J=7,3$, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (dd, $J=8,3$, 7,3 Hz, 1H) 7,8 (dd, $J=8,5$, 0,9 Hz, 1H).
- 20 Etapa 3: La hidrólisis de la mezcla de éster etílico del ácido 3-metil-4-metilcarbamoyl-benzofuran-2-carboxílico y éster etílico del ácido 4-dimetilcarbamoyl-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el
- 25 Ejemplo 20, Etapa 3. La mezcla obtenida de ácido 3-metil-4-metilcarbamoyl-benzofuran-2-carboxílico y ácido 4-dimetilcarbamoyl-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se usó en la siguiente reacción sin purificación ^1H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) d ppm 2,8 (d, $J=4,8$ Hz, 6H) 7,3 (d, $J=7,3$, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (dd, $J=8,5$, 7,5 Hz, 1H) 7,7 (dd, $J=8,5$, 0,9 Hz, 1H).

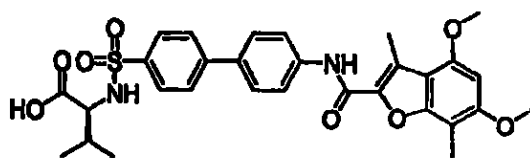
Etapa 4: El acoplamiento de amida usando material de la Etapa 3 y éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, se realizó de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa 3. Después de cromatografía en columna, se obtuvo una mezcla de dos productos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) d ppm 0,8 (dd, $J=14,7$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 2,8 (d, $J=4,5$ Hz, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (m, 1H) 7,4 (dd, $J=7,3$, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (dd, $J=8,3$, 7,6 Hz, 1H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 8,5 (d, $J=4,5$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 5: La hidrólisis de la mezcla anterior se realizó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5. La purificación final usando HPLC preparativa (con trietilamina como aditivo para mejorar la solubilidad de los compuestos) proporcionó 40 mg de sal trietilamina del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilcarbamoil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico (43A) y 12 mg de sal trietilamina del ácido 2-{4'-[(4-dimetilcarbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (43B).

43A ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) d ppm 0,8 (dd, $J=33,9$, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 2,8 (d, $J=4,8$ Hz, 3H) 7,4 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (m, 7H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H) 8,5 (d, $J=4,5$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H)

43B ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) d ppm 0,8 (dd, $J=28,3$, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (dd, $J=11,9$, 7,1 Hz, 1H) 2,5 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 7,2 (d, $J=7,1$ Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (m, 7H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 10,6 (s, 1H)

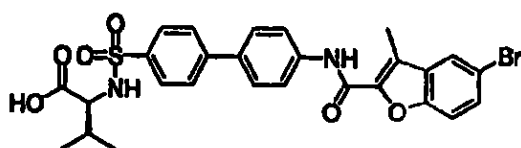
Ejemplo 44: ácido L-2-{4'-[(4,6-dimetoxi-3,7-dimetil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1. El acoplamiento de amida de ácido 4,6-dimetoxi-3,7-dimetil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, se realizó de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa 3, para proporcionar éster metílico del ácido 2-{4'-[(4,6-dimetoxi-3,7-dimetil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con un
 5 rendimiento del 74%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,3, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (dd, J=13,8, 6,9 Hz, 1H) 2,3 (s, 3H) 2,7 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (m, 1H) 3,9 (d, J=8,1 Hz, 6H) 6,6 (s, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 7,9 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,1 Hz, 1H) 10,1 (s, 1H).

10 Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido 2-{4'-[(4,6-dimetoxi-3,7-dimetil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para dar ácido 2-{4'-[(4,6-dimetoxi-3,7-dimetil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ
 15 ppm 0,8 (dd, J=14,1, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (dd, J=13,3, 6,4 Hz, 1H) 2,3 (s, 3H) 2,7 (s, 3H) 3,4 (s, 1H) 3,9 (m, J=8,1 Hz, 6H) 6,6 (s, 1H) 7,8 (m, J=8,8 Hz, 2H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 2H) 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2H) 10,1 (s, 1H).

Ejemplo 45: ácido 2-{4'-[(5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



20

Etapa 1. A una mezcla de 1-(5-bromo-2-hidroxi-fenil)etanona (2,1 g, 9,8 mmol, 1 eq.) y K₂CO₃ (2,4 g, 17,4 mmol, 1,8 eq.) en 15 ml de DMF, se le añadieron 1,3 ml de éster etílico del ácido bromoacético (11,7 mmol, 1,2 eq.) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 12 horas, la mezcla se sometió a
 25 tratamiento y se recristalizó el compuesto en bruto para dar éster etílico del ácido (2-acetil-4-bromo-fenoxi)acético con un rendimiento del 97% (2,87 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,7 (s, 3H) 4,3 (c, J=7,1 Hz,

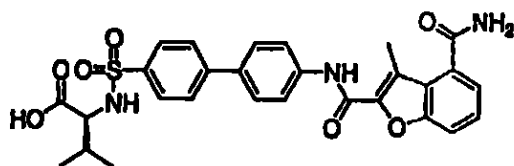
2H) 4,7 (s, 2H) 6,7 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1H) 7,9 (d, J=2,8 Hz, 1H).

Etapa 2: Una mezcla de éster etílico del ácido (2-acetil-4-bromofenoxi)acético (2,87 g, 9,5 mmol, 1 eq.) y etóxido sódico (0,65 g, 9,5 mmol, 1 eq.) en 100 ml de etanol en una atmósfera de nitrógeno, se calentó hasta 75°C durante 3 horas. Después de tratamiento seguido de cromatografía en columna (MeOH/diclorometano al 20%), se obtuvo ácido 5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 72% (1,74 g). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,5 (s, 3H) 7,5 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,9 (d, J=2,0 Hz, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de amida de ácido 5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, se realizó de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa 3, proporcionando éster metílico del ácido L-2-{4'-[(5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con un rendimiento del 50% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,7 (d, J=1,3 Hz, 2H) 7,8 (t, J=8,6 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (t, J=1,4 Hz, 1H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, proporcionó ácido L-2-{4'-[(5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,1 (dd, J=24,0, 6,8 Hz, 6H) 2,2 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,9 (d, J=5,8 Hz, 1H) 7,8 (m, 2H) 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (m, 5H) 10,4 (s, 1H).

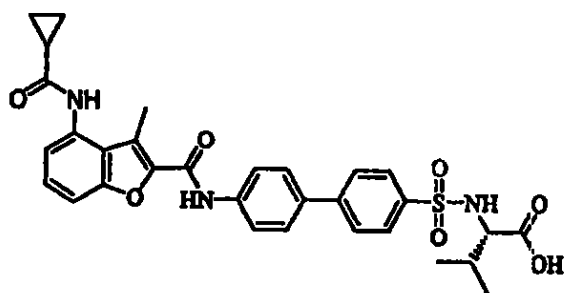
Ejemplo 46: ácido L-2-{4'-[(4-carbamoyl-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A una solución del producto del Ejemplo 20, éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (128 mg) en una mezcla de MeOH (6 ml) y DMSO (4 ml) se le añadieron 3 ml de Na₂CO₃ (3 M) y 3 ml de peróxido de hidrógeno (30% en agua). La reacción se completó en 12 horas. Después de tratamiento, se obtuvo éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-carbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,4 (dd, J=7,3, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=8,3, 7,3 Hz, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,0 (s, 1H) 8,3 (m, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-carbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para proporcionar ácido L-2-{4'-[(4-carbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 3,6 (m, 1H) 7,4 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (s, 1H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (m, 2H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 47: ácido L-2-{4'-[(4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfoniloxi-benzofuran-2-carboxílico (300 mg, 0,85 mmol, 1 eq, preparado de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 1) en 8 ml de dioxano en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron ciclopropil carboxamida (87 mg, 1,02 mmol, 1,2 eq.), Pd₂(dba)₃ (16

mg, 0,017 mmol, 0,02 eq.), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (30 mg, 0,051 mmol, 0,06 eq.), y carbonato de cesio (390 mg, 1,19 mmol, 1,4 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna (diclorometano/hexanos), se obtuvo

5 éster etílico del ácido 4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 98% (238 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (m, 4H) 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 1,8 (s, 1H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, $J=7,2$ Hz, 2H) 7,2 (d, $J=7,1$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 10,1 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20,

10 Etapa 3, para proporcionar ácido 4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 40% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (d, $J=5,3$ Hz, 4H) 1,9 (s, 1H) 2,6 (s, 3H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 10,1 (s, 1H) 13,4 (s, 1H).

15 Etapa 3: A una mezcla de ácido 4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (83 mg, 0,32 mmol, 1 eq.), éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (116 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 170 mg, 0,38 mmol, 1,2 eq.) en 3 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, se le

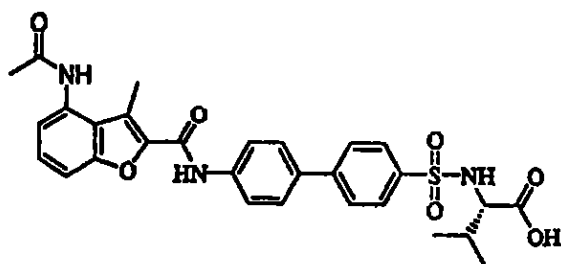
20 añadieron 0,07 ml de *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 mmol, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto deseado precipitó después de la adición de acetato de etilo, y se recogió mediante filtración, se lavó con HCl 1 N, Na_2SO_4 acuoso saturado y hexanos. Se obtuvo éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-

25 metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 26% (50 mg) ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,1, 7,3$ Hz, 10H) 1,9 (m, 2H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3, 7,1$ Hz, 1H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (t, $J=8,1$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,1 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

30 Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-

sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para dar ácido L-2-(4'-[4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (m, 10H) 1,9 (s, 1H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (dd, J=9,5, 6,2 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4 H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=9,6 Hz, 1H) 10,1 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 48: ácido L-2-(4'-[4-(4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



10

Etapa 1: El acoplamiento de éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2 carboxílico (Ejemplo 20, Etapa 1) con acetamida, para dar éster etílico del ácido 4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 1, para proporcionar éster etílico del ácido 4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J=7,2 Hz, 3H) 2,1 (s, 3H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2H) 7,2 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 9,8 (s, 1 H).

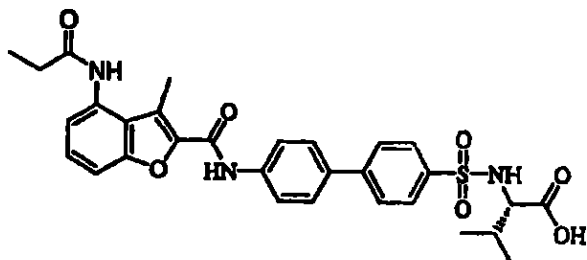
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a ácido 4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, para proporcionar ácido 4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,1 (s, 3H) 2,6 (s, 3H) 7,2 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 9,8 (s, 1H) 13,4 (s, 1H)

Etapa 3. El acoplamiento de ácido 4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-

metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, para proporcionar éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,1 (s, 3H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,3 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 9,8 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para proporcionar ácido L-2-{4'-[(4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,5, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,1 (s, 3H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 9,8 (s, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 49: ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



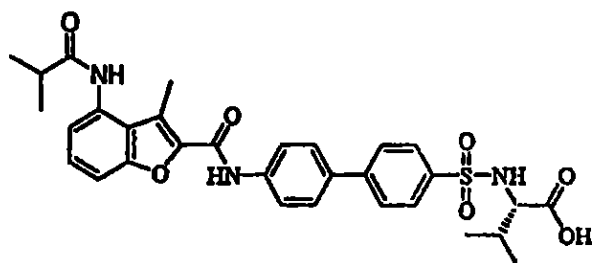
Etapa 1: El acoplamiento de éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 20, Etapa 1) con propionamida, para dar éster etílico del ácido 3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carboxílico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 1, con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,1 (t, J=7,6 Hz, 3H) 1,3 (t, J=7,2 Hz, 3H) 2,4 (c, J=7,5 Hz, 2H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, J=7,2 Hz, 2H) 7,2 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 9,8 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,1 (t, $J=7,3$ Hz, 3H) 2,4 (c, $J=8,0$ Hz, 2H) 2,6 (s, 3H) 7,2 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 9,7 (s, 1H) 13,5 (s, 1H)

Etapa 3. El acoplamiento de ácido 3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, para proporcionar éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico con un rendimiento del 67% ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,8$, 6,7 Hz, 6H) 1,1 (t, $J=7,6$ Hz, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,4 (c, $J=7,5$ Hz, 2H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 9,7 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para proporcionar ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6$, 6,8 Hz, 6H) 1,1 (t, $J=7,5$ Hz, 3H) 2,0 (m, 1H) 2,4 (c, $J=7,6$ Hz, 2H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 9,7 (s, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H)

Ejemplo 50: ácido L-2-{4'-[(4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1. El acoplamiento de éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 20, Etapa 1) con isobutiramida, para dar éster etílico del ácido 4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 1, con un rendimiento del 95%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,2 (d, $J=6,8$ Hz, 6H) 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,6 (s, 3H) 2,7 (m, 1H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 9,7 (s, 1H).

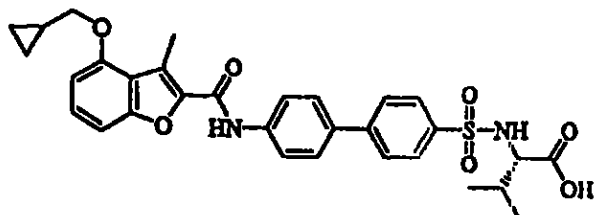
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a ácido 4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con un rendimiento del 71%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,2 (d, $J=6,8$ Hz, 6H) 2,6 (s, 3H) 2,7 (m, 1H) 7,2 (dd, $J=7,6, 0,5$ Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 9,7 (s, 1H) 13,4 (s, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 84%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4, 6,8$ Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,4 (s, 3H) 2,5 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3, 5,8$ Hz, 1H) 6,8 (s, 1H) 7,5 (dd, $J=7,6, 1,0$ Hz, 1H) 7,7 (dd, $J=8,3, 7,3$ Hz, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 3H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,7 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico a ácido L-2-{4'-[(4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con

el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6$, 6,8 Hz, 6H) 1,2 (d, $J=6,8$ Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 4H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 51: ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (300 mg, 1,36 mmol, 1 eq.) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron carbonato potásico (377 mg, 2,73 mmol, 2 eq.), 5 ml de DMF y bromometilciclopropano (145 μl , 1,50 mmol, 1,1 eq.), y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo éster etílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 94% (350 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,4 (m, 2H) 0,6 (m, 2H) 1,3 (m, 1H) 1,3 (d, $J=14,4$ Hz, 3H) 2,7 (d, 3H) 4,0 (d, $J=6,8$ Hz, 2H) 4,3 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 6,8 (dd, $J=8,1$, 0,5 Hz, 1H) 7,2 (dd, $J=8,3$, 0,5 Hz, 1H) 7,4 (t, $J=8,2$ Hz, 1H).

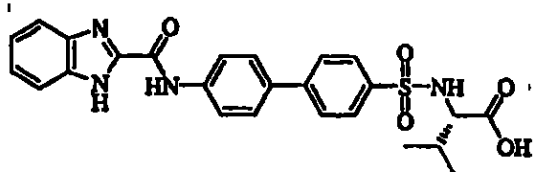
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a ácido 4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con un rendimiento del 96%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,4 (m, 2H) 0,6 (m, 2H) 1,3 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 4,0 (d, $J=6,8$ Hz, 2H) 6,8 (d, $J=8,1$ Hz, 1H) 7,2 (dd, $J=8,5$, 0,6 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 13,3 (s, 1H)

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-

ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,4 (m, 2H) 0,6 (m, 2H) 0,8 (dd, $J=14,8, 6,7$ Hz, 6H) 1,3 (m, 1H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3, 7,1$ Hz, 1H) 4,0 (d, $J=6,6$ Hz, 2H) 6,8 (d, $J=8,6$ Hz, 1H) 7,2 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,8 (dd, $J=12,0, 8,7$ Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,5 (s, 1H)

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico para obtener ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. El producto se purificó por recristalización en acetato de etilo/hexanos. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,4 (d, $J=4,8$ Hz, 2H) 0,6 (d, $J=8,1$ Hz, 2H) 0,8 (dd, $J=12,5, 6,7$ Hz, 6H) 1,3 (m, 1H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,5, 6,2$ Hz, 1H) 4,0 (d, $J=6,8$ Hz, 2H) 6,8 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,2 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,4 (t, $J=8,1$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,1$ Hz, 1H) 10,5 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 52: ácido L-2-{4'-[(1H-bencimidazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico

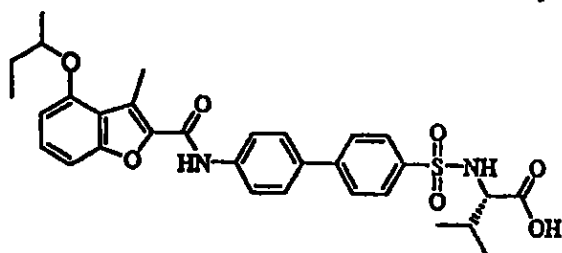


Etapa 1: El acoplamiento de ácido 1H-benzimidazol-2-carboxílico disponible en el mercado con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(1H-benzimidazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 37%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=15,0, 6,7$ Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,3 (s, 3H)

3,6 (dd, J=9,5, 7,2 Hz, 1H) 7,4 (m, 2H) 7,6 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,1 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 11,1 (s, 1H) 13,5 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(1H-bencimidazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico para
 5 obtener ácido L-2-{4'-[(1H-bencimidazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,6 (dd, J=9,5, 5,9 Hz, 1H) 7,4 (d, J=6,6 Hz, 2H) 7,8 (m, 8H) 8,1 (dd, J=11,1, 9,1 Hz, 3H) 11,1 (s, 1H) 12,6 (s, 1H) 13,5 (s,
 10 1H).

Ejemplo 53: ácido L-2-{4'-[(4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



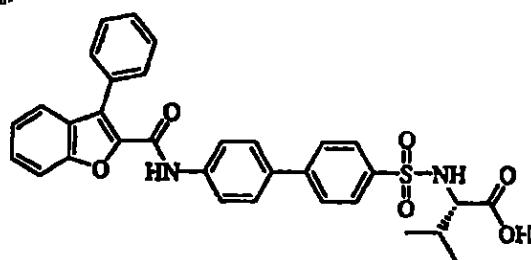
Etapa 1: La alquilación de éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-
 15 benzofuran-2-carboxílico con 2-bromobutano para dar éster etílico del ácido 4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 51, Etapa 1, con un rendimiento del 80% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (t, J=7,5 Hz, 3H) 1,3 (m, 6H) 1,7 (m, 2H) 2,7 (s, 3H) 4,3 (c, J=7,1 Hz, 2H) 4,6 (m, 1H) 6,8 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,2 (dd, J=8,3, 0,5 Hz, 1H) 7,4 (t, J=8,2 Hz,
 20 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a ácido 4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,0 (t, J=7,5 Hz, 3H) 1,3 (d, J=6,1 Hz, 3H)
 25 1,7 (m, 2H) 2,7 (s, 3H) 4,6 (m, 1H) 6,8 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,1 (m, 1H) 7,4 (t, J=8,2 Hz, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,0 (t, J=7,5 Hz, 3H) 1,3 (d, J=6,1 Hz, 3H) 1,7 (m, 2H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=8,7, 7,7 Hz, 1H) 4,6 (d, 1H) 6,9 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,2 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,4 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,8 (dd, J=12,3, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H)

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico a ácido L-2-{4'-[(4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 1,0 (t, J=7,5 Hz, 3H) 1,3 (d, J=6,1 Hz, 3H) 1,7 (m, 2H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 4,6 (c, J=6,1 Hz, 1H) 6,9 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,2 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,4 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 54: ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico

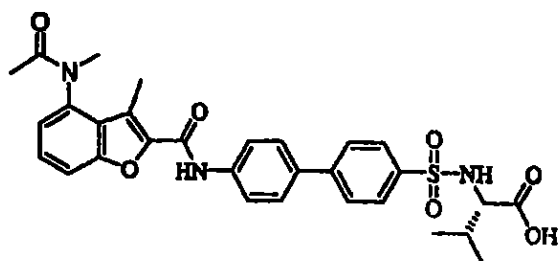


Etapa 1: El acoplamiento de ácido 3-fenil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el

Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 83%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,5$, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 7,5 (m, 4H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (m, 3H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 4H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,7 (s, 1H)

5 Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico a ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,5 (m, 2H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (m, 3H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,7 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 55: ácido L-2-{4'-[(4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butirico



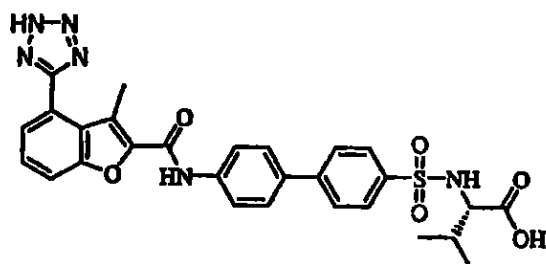
15 Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (300 mg, 1,15 mmol, 1 eq preparado de acuerdo con el Ejemplo 48, Etapa 1) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron 5 ml de DMF, yodometano (79 μl , 1,26 mmol, 1,1 eq) e hidruro sódico (60%, 51 mg, 1,26 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexanos al 5-40%), se obtuvo éster etílico del ácido 4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 35% (112 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, 3H) 1,7 (s, 3H) 2,5 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 4,4 (m, 2H) 7,3 (dd, $J=7,6$, 0,8 Hz, 1H) 7,6 (dd, $J=8,5$, 7,7 Hz, 1H) 7,8 (dd, $J=8,5$, 0,9 Hz, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a ácido 4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con un rendimiento del 55%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,7 (s, 3H) 2,5 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 7,3 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H) 7,6 (dd, J=8,6, 7,6 Hz, 1H) 7,7 (m, 1H) 13,6 (s, 1H).

Etapa 3 El acoplamiento de ácido 4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-(4'-[(4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 85% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,7 (s, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,5 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,7 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-(4'-[(4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener ácido L-2-(4'-[(4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. El producto se purificó mediante trituración con acetato de etilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 1,7 (s, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,5 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,1, 6,1 Hz, 1H) 7,3 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (m, 3H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,7 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

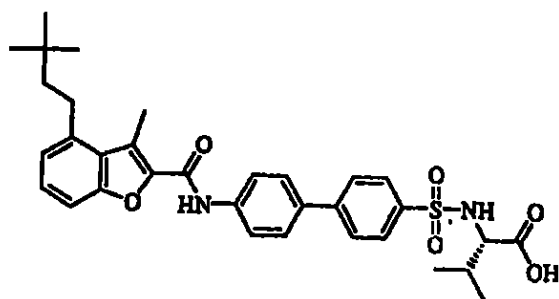
Ejemplo 56: ácido L-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico



Etapa 1. A éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (45 mg, 0,082 mmol, Ejemplo 20, Etapa 4) se le añadieron trimetilsilil azida (40 μ l, 0,03 mmol, 3,65 eq.), óxido de dibutilestaño (10 mg, cat.) y 1 ml de tolueno, después se calentó la reacción a 120°C en un tubo de presión durante 72 horas. Se obtuvo éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico y se utilizó en su forma en bruto. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (m, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,4 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,6 (dd, J=7,6, 1,0 Hz, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 7,3 Hz, 1H) 7,8 (dd, J=8,6, 5,6 Hz, 4H) 7,9 (dd, 3H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,7 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico para obtener ácido L-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=20,7, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,5 (s, 3H) 3,5 (s, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,6 (m, J=7,3, 2,0 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,8 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 10,5 (s, 1H).

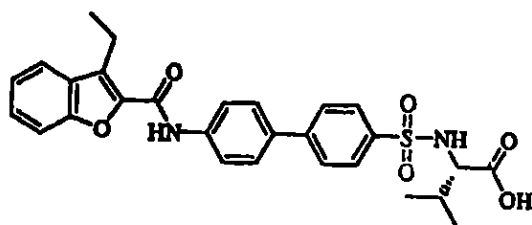
Ejemplo 57: ácido L-2-(4'-[(4-(3,3-dimetil-butil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: Se redujo éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (65 mg, 0,11 mmol, preparado de acuerdo con el Ejemplo 34, Etapa 3) a éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3,3-dimetil-butil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32, Etapa 1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,7$, 6,8 Hz, 6H) 1,0 (s, 9H) 1,5 (m, 2H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,0 (m, 2H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,5$, 7,2 Hz, 1H) 7,1 (dd, $J=7,5$, 0,9 Hz, 1H) 7,4 (dd, $J=8,3$, 7,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (dd, $J=11,2$, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,6$ Hz, 1H) 10,5 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-(4'-{[4-(3,3-dimetil-butil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener ácido L-2-(4'-{[4-(3,3-dimetil-butil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=13,4$, 6,8 Hz, 6H) 1,0 (s, 9H) 1,5 (m, 2H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,0 (m, 2H) 3,5 (s, 1H) 7,1 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 3H) 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 58: ácido L-2-(4'-{[3-etil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico

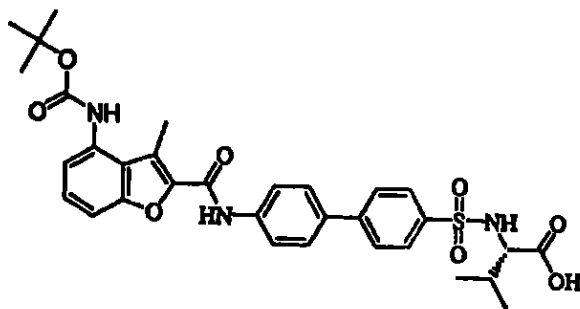


- Etapa 1: Se añadió éster metílico del ácido (2-propionil-fenoxi)acético (432 mg, 1,94 mmol, 1 eq) a una solución de metóxido sódico (105 mg, 0,94 mmol, 1 eq.) en metanol (10 ml) y se calentó la reacción a 60°C durante 4 horas. Se acidificó la reacción usando HCl 1 N, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. Se obtuvo éster metílico del ácido 3-etil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 38%, después de una purificación por cromatografía ultrarrápida en columna (acetato de etilo/hexanos al 1-5%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,2 (t, J=7,6 Hz, 3H) 3,1 (c, J=7,6 Hz, 2H) 3,9 (s, 3H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,9 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H).
- Etapa 2: La hidrólisis del éster metílico del ácido 3-etil-benzofuran-2-carboxílico a ácido 3-etil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con un rendimiento del 98%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,2 (d, J=7,6 Hz, 3H) 3,0 (c, J=7,4 Hz, 2H) 7,2 (m, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 1H)
- Etapa 3: El acoplamiento de ácido 3-etil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(3-etil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 85%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,3 (t, J=7,6 Hz, 3H) 1,9 (m, 1H) 3,2 (c, J=7,7 Hz, 2H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m,

1H) 7,7 (d, J=9,1 Hz, 1H) 7,8 (dd, J=10,5, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (d, J=7,3 Hz, 1H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,6 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H)

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(3-etil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico para obtener ácido L-2-{4'-[(3-etil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. El producto se purificó por trituración con acetato de etilo/hexano al 25%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=16,9, 6,8 Hz, 6H) 1,3 (t, J=7,5 Hz, 3H) 2,0 (m, 1 H) 3,2 (c, J=7,7 Hz, 2 H) 3,5 (s, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,8 (m, 7H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 59: ácido L-2-{4'-[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: El acoplamiento de éster etílico del ácido 3-metil-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico con *terc*-butil carbamato para dar éster etílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 1, con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3H) 1,5 (s, 9H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, J=7,1 Hz, 2H) 7,1 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 9,1 (s, 1H).

Etapa 2. La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3. Rendimiento 98%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,4 (s, 9H) 2,6 (s, 3H) 7,1 (m, 1H) 7,3 (m, 2H) 8,7 (s, 1H).

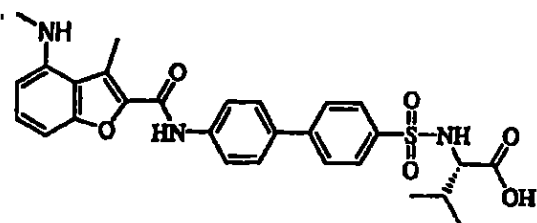
Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para dar éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-

5 sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 85%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,5 (dd, 9H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,2 (dd, J=7,6 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (dd, J=10,2, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 9,1
10 (s, 1H) 10,5 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener ácido L-2-{4'-[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-

15 sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. El producto se purificó mediante trituración con acetato de etilo/hexano al 25% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,6, 6,8 Hz, 6H) 1,5 (s, 9H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (m, 1H) 7,2 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1
20 Hz, 3H) 9,1 (s, 1H) 10,5 (s, 1H)

Ejemplo 60: ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (624 mg, 1,95 mmol, preparado de acuerdo con el
25 Ejemplo 59, Etapa 1) se le añadieron 1,2-dicloroetano (12 ml) y ácido trifluoroacético (TFA, 6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente

154

durante 2 horas. Se retiró el disolvente al vacío para proporcionar éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,7 (s, 3H) 4,3 (c, J=7,1 Hz, 2H) 6,5 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 6,8 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,2 (t, J=8,1 Hz, 1H).

Etapa 2: A éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (500 mg, 2,28 mmol, 1 eq.) se le añadieron yodometano (310 μl , 6,16 mmol, 2,7 eq.), carbonato sódico (314 mg, 2,96 mmol, 1,3 eq.), y etanol (10 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Se obtuvo éster etílico del ácido 3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 17% después de cromatografía ultrarrápida en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (90 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,7 (s, 3H) 4,3 (c, J=7,1 Hz, 2H) 6,5 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 6,8 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,2 (t, J=8,1 Hz, 1H).

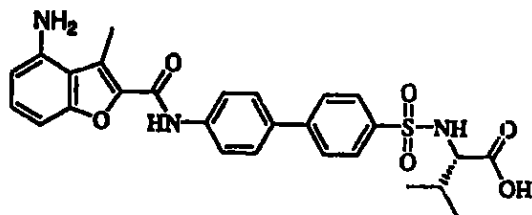
Etapa 3: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,7 (s, 3H) 2,8 (d, J=4,3 Hz, 3H) 5,7 (d, J=4,8 Hz, 1H) 6,3 (d, J=7,8 Hz, 1H) 6,8 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H) 7,2 (t, J=8,1 Hz, 1H) 13,1 (s, 1H).

Etapa 4: El acoplamiento de ácido 3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 33%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,2 (t, J=7,6 Hz, 3H) 3,1 (c, J=7,6 Hz, 2H) 3,9 (s, 3H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,9 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H).

Etapa 5: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico para proporcionar ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el

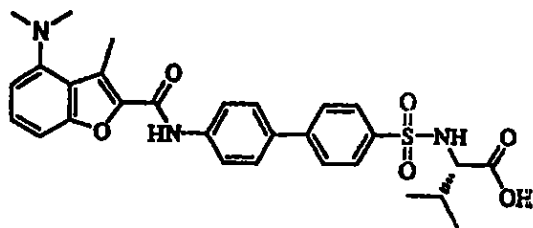
Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,5$, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (m, 6H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 5,7 (d, $J=4,5$ Hz, 1H) 6,3 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 6,9 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,3 (t, $J=8,1$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,8 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,4 (s, 1H).

Ejemplo 61: ácido L-2-{4'-[(4-amino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



A ácido L-2-{4'-[(4-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (84 mg, preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, Etapa 4) se le añadieron 1,2-dicloroetano (2 ml) y TFA (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el disolvente al vacío para proporcionar ácido L-2-{4'-[(4-amino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 5,5 (s, 2H) 6,5 (dd, $J=8,0$, 0,6 Hz, 1H) 6,8 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 7,1 (t, $J=8,1$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,8 (m, 4H) 8,0 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,3 (s, 1H).

Ejemplo 62: ácido L-2-{4'-[(4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



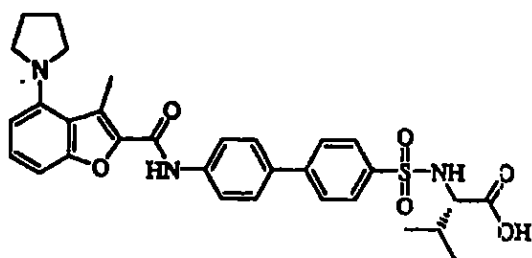
Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (500 mg, 2,28 mmol, 1 eq, preparado de acuerdo con el Ejemplo 60, Etapa 1) se le añadieron etanol (8 ml), yodometano (500 µl, 7,98 mmol, 3,5 eq.) y carbonato potásico (946 mg, 6,84 mmol, 3 eq.) en una atmósfera de argón en un tubo sellado y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo éster etílico del ácido 4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 44%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (t, J=7,2 Hz, 3H) 2,7 (t, 3 H) 2,8 (s, 6H) 4,3 (m, J=7,1, 7, 1, 7,1 Hz, 2H) 6,9 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 7,3 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H) 7,4 (m, 1 H)

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,7 (s, 3H) 2,8 (s, 6H) 6,9 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,4 (t, J=8,1 Hz, 1H) 13,2 (s, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo.

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico a ácido L-2-{4'-[(4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5 La purificación por HPLC preparativa dio el producto deseado con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1 H) 2,8 (m, 9 H) 3,6 (dd, J=9,3, 5,8 Hz, 1H) 6,9 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 7,3 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 63: ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



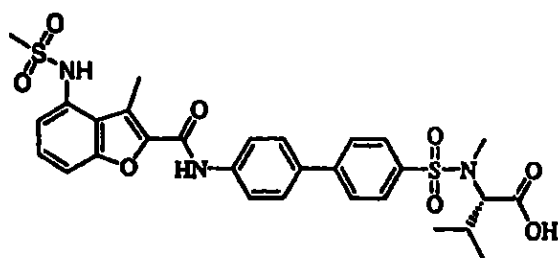
Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (500 mg, 2,28 mmol, 1 eq, preparado de acuerdo con el Ejemplo 60, Etapa 1) se le añadieron tolueno (3 ml), 1,4-dibromobutano (272 μ l, 2,28 mmol, 1 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (953 μ l, 5,47 mmol, 2,4 eq.) en una atmósfera de argón en un tubo sellado y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo éster etílico del ácido 3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 48%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 1,9 (m, 4H) 2,7 (s, 3H) 3,1 (m, 4H) 4,3 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 6,8 (dd, $J=8,0, 0,6$ Hz, 1H) 7,2 (dd, $J=8,3, 0,8$ Hz, 1H) 7,3 (m, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con un rendimiento del 73%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,9 (m, 4H) 2,7 (s, 3H) 3,1 (m, 4H) 6,8 (dd, $J=7,8, 0,8$ Hz, 1H) 7,2 (dd, $J=8,1, 0,8$ Hz, 1H) 7,3 (m, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 27% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (m, 6H) 1,9 (s, 5H) 2,8 (d, $J=1,5$ Hz, 3H) 3,2 (s, 4H) 3,4 (d, $J=1,5$ Hz, 3H) 3,6 (t, $J=8,0$ Hz, 1H) 6,9 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,2 (dd, $J=9,3, 1,3$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (dd, $J=8,6, 1,5$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,6$ Hz, 1H) 10,4 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico a ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=45,5$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 4H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 2,9 (d, $J=2,8$ Hz, 1H) 3,2 (m, 4H) 6,9 (dd, $J=7,8$, 0,8 Hz, 1H) 7,2 (dd, $J=8,1$, 0,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,8 (m, 6H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,5 (s, 1H) 10,4 (s, 1H).

Ejemplo 64: ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}-metil-amino)-3-metil-butírico

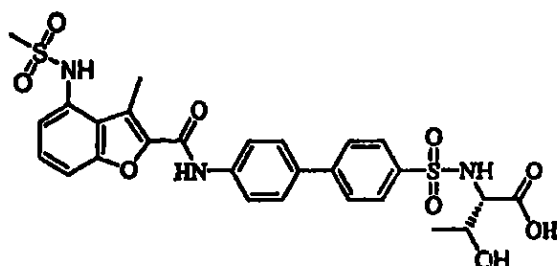


Etapa 1: El acoplamiento de ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 36, Etapa 2) con éster metílico del ácido L-2-{4'-amino-bifenil-4-sulfonil}metil-amino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}metil-amino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 43%. El producto se purificó por HPLC preparativa.

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}-metil-amino)-3-metil-butírico a ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil}metil-amino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,9 (dd, $J=21,0$, 6,6 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 4,0 (d, $J=10,4$ Hz, 1H) 7,3 (dd, $J=7,7$, 0,9 Hz, 1H)

7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (dd, J=13,3, 8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 9,5 (s, 1 H) 10,6 (s, 1H)

Ejemplo 65: ácido L-3-hidroxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



5

Etapa 1: Se preparó éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-*terc*-butoxi-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 39, Etapas 1-3, usando éster metílico de O-*t*-butil-treonina y 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilamina. El acoplamiento de ácido 4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 36, Etapa 2) con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-*terc*-butoxi-butírico para obtener éster metílico del ácido L-3-*terc*-butoxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 38% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,0 (m, 12H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, J=9,7, 3,7 Hz, 1H) 4,0 (dd, J=10,2, 6,4 Hz, 1H) 7,3 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=9,9 Hz, 1 H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

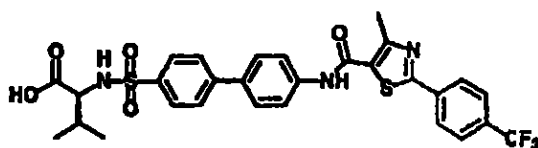
Etapa 2: La desprotección del éster metílico del ácido L-3-*terc*-butoxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico para obtener éster metílico del ácido L-3-hidroxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 61, Etapa 1, con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,0 (d, J=6,3 Hz, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, J=9,3, 4,0 Hz, 1H) 4,0 (m, 1H) 7,3

(d, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 3: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-hidroxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-

- 5 sulfonilamino}butírico a ácido L-3-hidroxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 1,0 (d, J=6,3 Hz, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,1 (s, 3H) 3,7 (dd, J=9,3, 3,5 Hz, 1H) 4,0 (s, 1H) 4,8 (d, J=5,3 Hz, 1H) 7,3 (d, J=7 8 Hz, 1 H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,7 (d, J=9,3 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (s, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H)
- 10

Ejemplo 66: ácido (S)-3-metil-2-(4'-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico

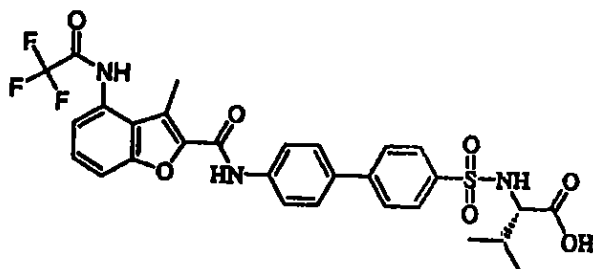


- 15 Etapa 1. El acoplamiento de ácido 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carboxílico (disponible en el mercado) con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(4'-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]amino}bifenil-
- 20 4-sulfonilamino)butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 75%.

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(4'-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]amino}bifenil-4-

- 25 sulfonilamino)butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, produjo ácido (S)-3-metil-2-(4'-{[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para [M+H]⁺. 618,67 encontrado: 618,17.

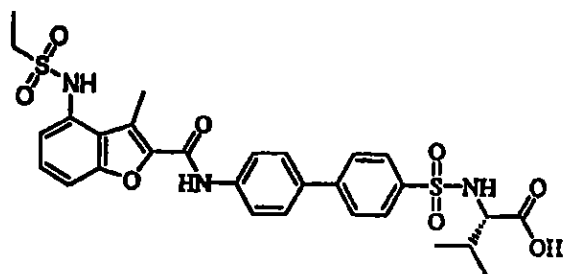
Ejemplo 67: ácido L-3-metil-2-{4'-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino}butírico



Etapa 1: El acoplamiento de ácido 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con un rendimiento del 61%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d 0,8 (dd, J=14,7, 6,6 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,5, 7,2 Hz, 1H) 7,3 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 11,5 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino}butírico a ácido L-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con un rendimiento del 25%. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 0,8 (dd, J=13,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 3,5 (m, 1H) 7,3 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,0 (d, J=8,6 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 68: ácido L-2-{4'-[4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (563 mg, 2,57 mmol, 1 eq, preparado de acuerdo con el Ejemplo 60, Etapa 1) se le añadió CH_2Cl_2 (12 ml) en una atmósfera de argón y se enfrió la
 5 reacción hasta $<0^\circ\text{C}$. Después se añadió cloruro de etanosulfonilo (243 μl , 2,57 mmol, 1 eq.) y piridina (623 μl , 7,70 mmol, 3 eq.) y se agitó la reacción a mientras se calentaba lentamente hasta temperatura ambiente. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo éster etílico del ácido 4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento
 10 del 69%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,3 (m, 6H) 2,8 (s, 3H) 3,2 (c, $J=7,3$ Hz, 2H) 4,4 (m, $J=7,1$, 7,1, 7,1 Hz, 2H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 9,6 (s, 1H).

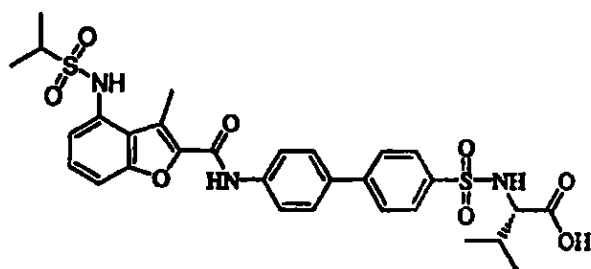
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, con
 15 rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,3 (t, $J=7,3$ Hz, 3H) 2,7 (s, 3H) 3,2 (c, $J=7,3$ Hz, 2H) 7,2 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 9,5 (s, 1 H).

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para dar éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3, con
 20 rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,8$, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (dd, $J=12,9$, 7,8 Hz, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,5$, 7,2 Hz, 1H)
 25

7,2 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,8 (t, J=8,5 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,6 Hz, 1H) 9,6 (s, 1H) 10,6 (s, 1H)

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico a ácido L-2-{4'-[(4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con un rendimiento del 71% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,1, 6,8 Hz, 6H) 1,3 (t, J=7,5 Hz, 3H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,2 (c, J=7,3 Hz, 2H) 3,6 (dd, J=9,0, 5,9 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=7,6 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,9 Hz, 1H) 9,6 (s, 1H) 10,6 (s, 1H)

Ejemplo 69: ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(propan-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico



15

Etapa 1: A una mezcla de 6 ml de diclorometano y 11 ml de hidróxido amónico a temperatura ambiente, se le añadieron 500 µl de cloruro de isopropilsulfonilo (4,5 mmol) Después de agitar durante una noche, se extrajo la reacción con diclorometano, se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar isopropilsulfonamida (121 mg) con un rendimiento del 22%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,4 (d, J=6,8 Hz, 6H) 3,2 (m, 1H) 4,4 (s, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de isopropilsulfonamida con éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 36, Etapa 1, para dar éster etílico del ácido 3-metil-4-

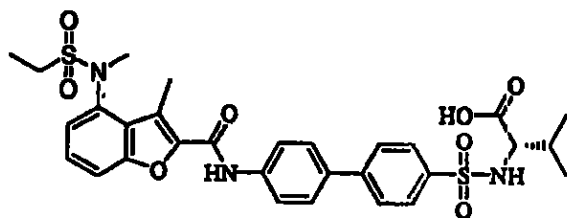
(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 23%.
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,4 (t, J=6,4 Hz, 9H) 2,9 (t, 3H) 3,5 (m, 1H)
 4,5 (c, J=7,1 Hz, 2H) 6,6 (s, 1H) 7,4 (m, 3H)

Etapa 3: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, para dar ácido 3-metil-4-(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (d, J=6,8 Hz, 6H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (m, 1H) 7,2 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=7,8 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H)

Etapa 4: El acoplamiento de amida de ácido 3-metil-4-(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa 3, para proporcionar éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico, con un rendimiento del 88%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,3 (d, J=6,6 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,4 (m, 1H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,8 (t, J=8,7 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (s, 1H) 8,3 (d, J=9,6 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H).

Etapa 5: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para proporcionar ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(propano-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 1,3 (d, J=6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,4 (m, 1H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,6 Hz, 1H) 9,5 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 70: ácido L-2-(4'-[[4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: Se alquiló éster etílico del ácido 4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (preparado de acuerdo con el Ejemplo 68, Etapa 1) con yodometano, de acuerdo con el Ejemplo 60, Etapa 2, para dar éster etílico
 5 del ácido 4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,3 (m, 9H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 2H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 7,5 (dd, $J=7,7$, 0,9 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (m, 1H).

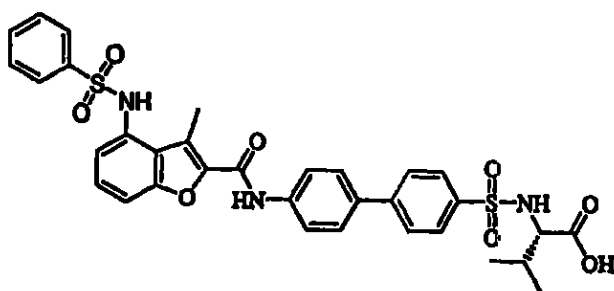
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20,
 10 Etapa 3, con un rendimiento del 92% ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 1,5 (s, 9H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 7,1 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 9,1 (s, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para dar éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3,
 15 con un rendimiento del 88%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,9$, 6,8 Hz, 6H) 1,2 (t, $J=7,1$, 3H) 1,3 (t, $J=7,5$ Hz, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,0 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 7,1 Hz, 1H) 4,0 (c, $J=7,2$ Hz, 2H) 7,5 (m, 2H) 7,7 (dd, $J=8,1$, 1,0 Hz, 1H) 7,8 (dd, $J=8,7$, 7,5 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para proporcionar ácido L-2-(4'-[[4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-
 25

metil-butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con un rendimiento del 90%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6$, 6,8 Hz, 6H) 1,3 (t, $J=7,3$ Hz, 3H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 2H) 3,6 (dd, $J=9,5$, 5,9 Hz, 1H) 5,8 (s, 3H) 7,5 (dd, $J=7,6$, 1,0 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 71: ácido L-2-{4'-[(4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: Se preparó éster etílico del ácido 4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a partir de éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 60, Etapa 1) y cloruro de bencenosulfonilo, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68, Etapa 1. Rendimiento 83%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,3 (t, $J=7,2$ Hz, 3H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 6,6 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (t, $J=7,8$ Hz, 3H) 7,7 (m, 3H) 10,1 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3. Rendimiento 94%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,6 (s, 3H) 6,6 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (m, 3H) 7,7 (d, $J=8,1$ Hz, 3H) 10,0 (s, 1H) 13,5 (s, 1H).

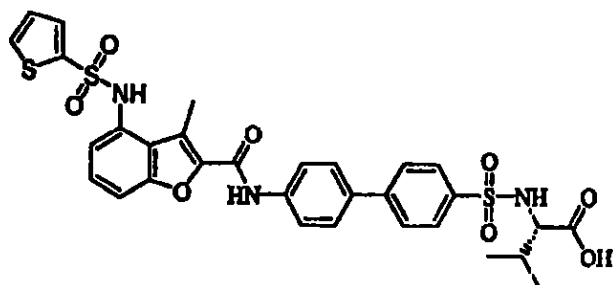
Etapa 3: El acoplamiento de ácido 4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-

15
165

bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 21, Etapa 3. Rendimiento 70%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,7$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,5$, 7,2 Hz, 1H) 6,6 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (m, 3H) 7,7 (m, 3H) 7,8 (t, $J=9,0$ Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,1 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico para obtener ácido L-2-{4'-[(4-bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, y el producto se purificó por trituración con acetato de etilo. Rendimiento 50%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,9$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 6,6 (d, $J=8,1$ Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (m, 3H) 7,7 (m, 3H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,1 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 72: ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico



20

Etapa 1: Se preparó éster etílico del ácido 3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico a partir de éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 60, Etapa 1) y cloruro de 2-tiofensulfonilo, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68, Etapa 1. Rendimiento 68%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,6 (s, 3H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 6,7 (dd, $J=7,8$, 0,8 Hz, 1H) 7,2 (dd, $J=4,9$, 3,7

2
3
4
5
6
7

168

Hz, 1H) 7,4 (m, 2H) 7,6 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H) 8,0 (dd, J=4,9, 1,4 Hz, 1H) 10,2 (s, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3. Rendimiento 92% ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 2,6 (s, 3H) 6,7 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H) 7,2 (dd, J=5,1, 3,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (dd, J=3,7, 1,4 Hz, 1H) 7,6 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1H) 8,0 (dd, J=5,1, 1,3 Hz, 1H) 10,2 (s, 1H) 13,5 (s, 1H)

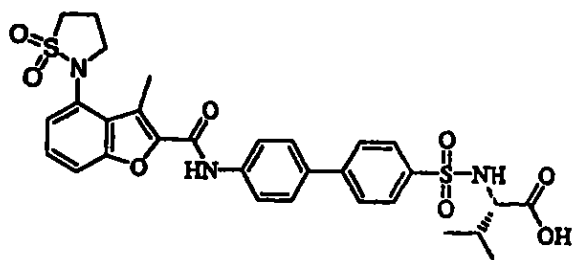
Etapa 3: El acoplamiento de ácido 3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-([3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3. Rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 0,8 (dd, J=14,8, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (cd, J=13,6, 6,8 Hz, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 7,1 Hz, 1H) 6,8 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 7,2 (dd, J=4,8, 3,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (dd, J=3,8, 1,3 Hz, 1H) 7,6 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,8 (t, J=9,0 Hz, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (m, 3H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,2 (s, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-3-metil-2-(4'-([3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico para obtener ácido L-3-metil-2-(4'-([3-metil-4-(tiofen-2-sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, y el producto se purificó por trituración con acetato de etilo Rendimiento 78%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 0,8 (dd, J=12,8, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 6,8 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,2 (dd, J=5,1, 3,8 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (dd, J=3,8, 1,3 Hz, 1H) 7,6 (dd, J=8,1 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (m, 3H) 8,1 (d, J=9,1 Hz, 1H) 10,2 (s, 1H) 10,6 (s, 1H)

156

156

Ejemplo 73: ácido L-2-(4'-[4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: Se preparó éster etílico del ácido 4-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico a partir de éster etílico del ácido 4-amino-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 60, Etapa 1) y cloruro de 3-cloropropanosulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 68, Etapa 1. Rendimiento 70% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,4 (m, 3H) 2,2 (m, 2H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (m, 2H) 3,8 (t, $J=6,4$ Hz, 2H) 4,4 (c, $J=7,2$ Hz, 2H) 7,2 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (m, 1H) 9,7 (s, 1H).

Etapa 2: A éster etílico del ácido 4-(3-cloropropano-1-sulfonilamino)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (246 mg, 0,68 mmol, 1 eq.) en THF (10 ml) enfriado a $<0^\circ\text{C}$, se le añadió hidruro sódico (60%, 30 mg, 0,75 mmol, 1,1 eq.). Se dejó calentar lentamente la reacción hasta temperatura ambiente, después se transfirió a un tubo de presión y se calentó a 74°C durante 16 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo éster etílico del ácido 4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico. Rendimiento 64% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (t, $J=7,1$ Hz, 3H) 2,5 (m, 2H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (m, 2H) 3,7 (dd, $J=6,8$ Hz, 2H) 4,4 (c, $J=7,1$ Hz, 2H) 7,4 (dd, $J=7,8, 0,8$ Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (dd, $J=8,3, 0,8$ Hz, 1H).

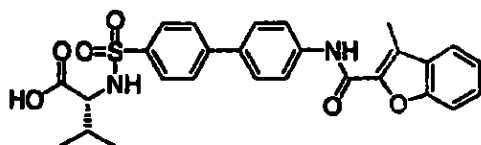
Etapa 3: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico para dar ácido 4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3, para dar ácido 4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico. Rendimiento 94%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ

ppm 2,5 (dd, J=14,7, 7,6 Hz, 2H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (m, 2H) 3,7 (t, J=6,8 Hz, 2H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (d, J=8,6 Hz, 1H)

Etapa 4: El acoplamiento de ácido 4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 47, Etapa 3. Rendimiento 89%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, J=14,7, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,3 (s, 3H) 3,5 (m, 2H) 3,6 (dd, J=9,5, 7,2 Hz, 1H) 3,8 (t, J=6,8 Hz, 2H) 7,5 (dd, J=7,8, 0,8 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,3 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Etapa 5: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-(4'-[[4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico para obtener ácido L-2-(4'-[[4-(1,1-dioxo- λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, y el producto se purificó por trituración con acetato de etilo. Rendimiento 67%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,5 (m, 2H) 3,6 (dd, J=9,3, 5,8 Hz, 1H) 3,8 (t, J=6,8 Hz, 2H) 7,5 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (dd, J=8,2, 0,9 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H)

Ejemplo 74: ácido D-3-metil-2-(4'-[[3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico



Etapa 1: El acoplamiento de amida de ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilamina se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 4, para dar la [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]amida del ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico

169

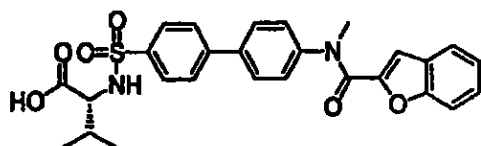
con un rendimiento del 55% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (s, 12H) 2,6 (s, 3H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (m, 3H) 7,8 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 10,5 (s, 1H).

Etapa 2: A H-D-Val-OfBu-HCl (22,5 g, 0,107 mol, 1 eq.) en 400 ml de diclorometano en una atmósfera de argón, enfriado usando un baño de etanol/hielo, se le añadió cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (27,4 g, 0,107 mol, 1 eq.). Después se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (43 ml, 0,247 mol, 2,3 eq.) mediante un embudo de adición y se agitó la reacción durante 3 horas con calentamiento lento hasta temperatura ambiente. Después de tratamiento, se obtuvo éster *terc*-butilico del ácido D-2-(4-bromo-benzenosulfonilamino)-3-metil-butírico con un rendimiento del 94% ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=11,4, 6,8$ Hz, 6H) 1,2 (s, 9H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, $J=9,5, 6,2$ Hz, 1H) 7,7 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,8 (m, 2H) 8,2 (d, $J=9,6$ Hz, 1H).

Etapa 3 El acoplamiento de Suzuki de [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]amida del ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico con éster *terc*-butilico del ácido D-2-(4-bromo-benzenosulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 3, para dar éster *terc*-butilico del ácido D-3-metil-2-{4'-[(3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico con un rendimiento del 66%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,9 (d, $J=6,8$ Hz, 3H) 1,0 (d, $J=6,8$ Hz, 3H) 1,2 (s, 9H) 2,1 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,7 (dd, $J=10,0, 4,4$ Hz, 1H) 5,1 (d, $J=9,9$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,7 (d, $J=8,6$ Hz, 3H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 8,5 (s, 1H)

Etapa 4: La retirada del éster *t*-butilico del ácido D-3-metil-2-{4'-[(3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,8 (dd, $J=24,1, 6,7$ Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 3,6 (d, $J=5,8$ Hz, 1H) 7,3 (t, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,6 (m, 3H) 7,7 (d, $J=8,3$ Hz, 2H) 7,8 (m, 4H) 10,1 (s, 1H)

Ejemplo 75: ácido D-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)metil-amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1. El acoplamiento de amida de ácido benzofuran-2-carboxílico con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenilamina se hizo de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 4, para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]amida del ácido benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 83%
 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,3 (s, 12H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,7 (dd, J=8,5, 0,9 Hz, 1H) 7,8 (m, 4H) 10,6 (s, 1H).

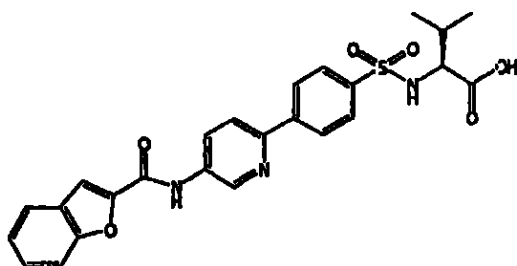
Etapa 2: A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]amida del ácido benzofuran-2-carboxílico (195 mg, 0,54 mmol, 1 eq.) en
 10 3,5 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno se le añadió NaH (60% en aceite mineral, 23 mg, 0,58 mmol, 1,1 eq.) Después de 30 minutos de reacción, se añadió yodometano (0,05 ml, 0,8 mmol, 1,5 eq.) y se dejó proceder la reacción durante 12 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna, se obtuvo metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]amida del ácido
 15 benzofuran-2-carboxílico (83 mg) con un rendimiento del 41%. ¹H RMN (400 MHz, Benceno-d₆) δ ppm 1,3 (s, 12H) 3,4 (s, 3H) 6,9 (d, J=0,8 Hz, 1H) 7,0 (m, 4H) 7,2 (m, 2H) 8,1 (d, J=8,3 Hz, 2H).

Etapa 3. El acoplamiento de Suzuki de metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil]amida del ácido benzofuran-2-carboxílico con éster
 20 *terc*-butilíco del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 3, para dar éster *terc*-butilíco del ácido D-2-{4'-[(benzofuran-2-carbonil)metil-amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico con un rendimiento del 77% ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,8 (m, 6H) 1,1 (s, 9H) 1,9 (m, 1H) 3,4 (s, 3H) 3,5 (d, J=5,8 Hz, 1H) 6,6 (s, 1H)
 25 7,1 (m, 1H) 7,2 (m, 2H) 7,3 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,4 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,6 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,7 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,8 (m, 2H).

Etapa 4: La retirada del éster *t*-butilíco se hizo de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

d ppm 0,8 (dd, $J=12,1, 6,8$ Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, $J=9,3, 6,1$ Hz, 1H) 5,1 (s, 2H) 7,1 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (d, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,7 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,8 (s, 4H) 7,9 (dd, $J=7,8, 1,3$ Hz, 1H) 8,0 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 76: 4-{5-[(benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonil-L-valina

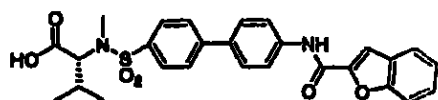


Etapa 1: Se disolvió éster *t*-butílico de 4-bromo-bencenosulfonil-L-valina, preparado a partir de éster *t*-butílico de L-valina y cloruro de 4-bromobencenosulfonilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38, Etapa 1 (10,2 mmol), en DMSO (40 ml). Se le añadieron a la solución $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,51 mmol), KOAc (30,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (13,3 mmol), y dppf (0,51 mmol). Se desgasificó la mezcla de reacción y se agitó durante una noche a 75°C. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera (3x). Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 1,57 g de éster *t*-butílico de [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencenosulfonil]-L-valina.

Etapa 2: El éster de la Etapa 1 (0,45 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml). Se le añadieron a la solución $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,022 mmol), K_3PO_4 (0,90 mmol), y 2-bromo-5-nitro-piridina (0,48 mmol). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera (3x). La capa orgánica se separó y secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir éster *t*-butílico de 4-(5-nitro-piridin-2-il)bencenosulfonil-L-valina con un rendimiento del 56%.

Etapas 3-6: El grupo nitro del producto se redujo al grupo amino usando el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4. El producto resultante se aciló con cloruro de benzofuran-2-carbonilo usando el mismo procedimiento que para fluoruro de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonilo para dar éster *t*-butilico de 4-{5-[(benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonil-L-valina. El grupo *t*-butilo se retiró usando el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 3, para dar 4-{5-[(benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonil-L-valina. LCMS MH^+ (m/z) 494. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 9,0 ppm (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 8,45 ppm (dd, 1H, $J_1=8,6$ Hz, $J_2=2,6$ Hz), 8,08-7,93 ppm (dm, 4H), 7,85 ppm (d, 1H, $J=9,0$ Hz), 7,77-7,62 ppm (m, 3H), 7,54-7,48 ppm (m, 1H), 7,39-7,33 ppm (m, 1H), 4,43 ppm (s, 1H), 3,75 ppm (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 2,17 ppm (m, 1H), 1,01 ppm (d, 3H, $J=6,0$ Hz), 0,92 ppm (d, 3H, $J=6,0$ Hz).

Ejemplo 77: N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-N-metil-D-valina



Etapa 1. A 0,117 g de D-valina en 2,5 ml de dioxano y 2,5 ml de agua, enfriados en un baño de hielo, se le añadieron 0,31 g de cloruro de 4'-nitro-1,1'-bifenil-4-sulfonilo, seguido de 0,4 ml de trietilamina. Después se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, se extrajo el residuo con acetato de etilo y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,35 g de N-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valina en forma de un sólido. Rendimiento 74,5% p.f. 165-167°C; MS 377,0 ($M-H$).

Etapa 2: A 0,25 g de N-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valina y 0,40 g de carbonato potásico se le añadieron 0,16 ml de yodometano y se agitó la reacción durante una noche. Después de concentrar la mezcla de reacción al

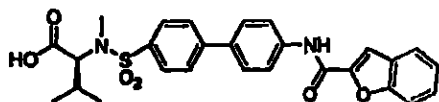
vacío, se extrajo el residuo con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,27 g de N-metil-N-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valinato de metilo. Rendimiento ~100% p f. 117-118°C, MS 406 (M^+)

- 5 Etapa 3: A 0,22 g de N-metil-N-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valinato de metilo en 8 ml de acetato de etilo, se le añadieron 1,21 g de cloruro de estaño (II) dihidrato y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se le añadieron a la reacción ~8 ml de carbonato sódico 2 N para ajustar el pH a ~8-9. Después se filtró la reacción a través de celite. Se lavó el
10 filtrado con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 0,19 g de N-metil-N-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valinato de metilo en forma de un aceite. Rendimiento 95%. MS 377,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

- Etapa 4: A 0,11 g de N-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-D-valinato de metilo en 4 ml de diclorometano enfriados en un baño de hielo, se le
15 añadieron 0,058 g de cloruro de 2-benzofurancarboxilo, y se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, HCl al 5% y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con
20 hexano:acetato de etilo (2:1) para proporcionar 0,13 g de N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarboxil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-D-valinato de metilo. Rendimiento 86,6%, p f. 67-69°C; MS 521,3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

- Etapa 5: A 0,13 g de N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarboxil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-D-valinato de metilo en 12 ml de acetato de etilo se
25 le añadieron 0,67 g de yoduro de litio y se calentó a reflujo la mezcla durante una noche. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con agua, solución de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 0,099 g de N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarboxil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-D-valina
30 Rendimiento 77,9%. p.f. 239-241°C. MS 505,1 ($\text{M}-\text{H}^-$)

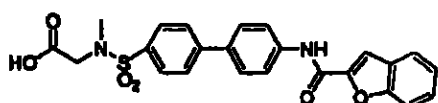
Ejemplo 78: N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-L-valina



De acuerdo con el mismo método general del Ejemplo 77, 0,2 g de
5 clorhidrato de éster metílico de L-valina proporcionaron 0,13 g de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-L-valina.

Rendimiento 77,6% p f. 237-239°C MS 505,0 (M-H)⁺.

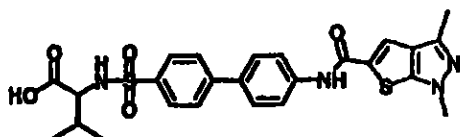
Ejemplo 79: N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metilglicina



10

De acuerdo con el mismo método general del Ejemplo 77, 0,14 g de
clorhidrato de éster metílico de sarcosina proporcionaron 0,1 g de N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metilglicina. p f 226-228°C; MS 463,1 (M-H)⁺.

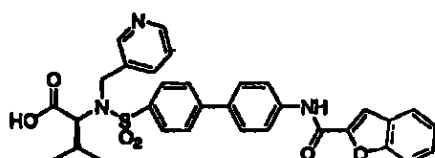
Ejemplo 80: ácido (S)-2-{4'-[(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: El acoplamiento de ácido 1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (disponible en el mercado) con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el
20 Ejemplo 21, Etapa 3. Se obtuvo éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 75%

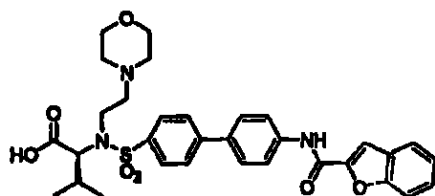
Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, produjo ácido (S)-2-{4'-[(1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para (M+H)⁺ 527,64; encontrado 527,21.

Ejemplo 81: N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-(piridin-3-il-metil)-L-valina



De acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 77, a partir de L-valina y alquilando con clorhidrato de cloruro de 3-picolilo en la Etapa 2, se obtuvo N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-(piridin-3-il-metil)-L-valina p f 261-262°C, MS 584,2 (M+H)⁺.

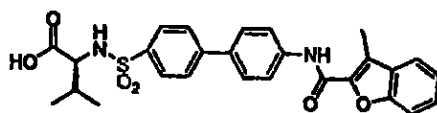
Ejemplo 82: N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-L-valina



De acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 77, a partir de L-valina y alquilando con clorhidrato de 4-(2-cloroetil)-morfolina en la Etapa 2, se obtuvo N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-L-valina p.f. 181-185°C, MS 606,3 (M+H)⁺.

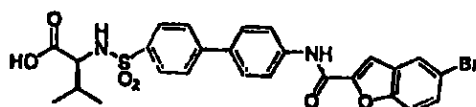
Ejemplo 83: N-[(4'-[(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina

176.



De acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2A, a partir de éster metílico de L-valina y acilando éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con cloruro de 3-metil-benzofuran-2-carbonilo en la Etapa 5, se obtuvo N-[(4'-[[[(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina. p.f 264-266°C; MS 505,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 84: N-[(4'-[[[(5-bromo-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina

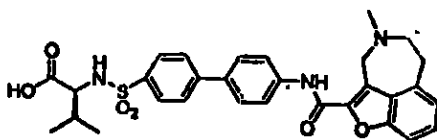


10

De acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2A, a partir de éster metílico de L-valina y acilando éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con cloruro de 5-bromobenzofuran-2-carbonilo en la Etapa 5, se obtuvo N-[(4'-[[[(5-bromo-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina. p.f 263-265°C; MS 569,0 (M-H)⁺.

15

Ejemplo 85: N-[(4'-[[[(4-metil-3,4,5,6-tetrahidrofuro[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina



20

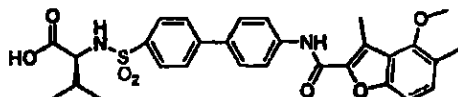
De acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 2A, a partir de éster metílico de L-valina y acilando éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con cloruro de 3,4,5,6-tetrahidro-4-metilfuro[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-carbonilo en la Etapa 5, se obtuvo N-[(4'-[[[(4-

179

177

metil-3,4,5,6-tetrahidrofuro[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. p.f. >300°C, MS 562,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 86: N-[(4'-{[(5-etil-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



5

Etapa 1: A una solución de 2,0 g (11,1 mmol) de 2,6-dihidroxi-3-etil-acetofenona en 21 ml de acetona se le añadieron 2,45 g (17,8 mmol) de carbonato potásico y 1,35 ml (12,2 mmol) de bromoacetato de etilo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3,5 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/10), para proporcionar 2,1 g de (2-acetil-4-etil-3-hidroxifenoxi)-acetato de etilo.

Etapa 2: A una solución de 1,92 g (7,22 mmol) de (2-acetil-4-etil-3-hidroxifenoxi)-acetato de etilo en 35 ml de etanol absoluto se le añadieron 0,54 g (7,94 mmol) de etóxido sódico. La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1 N, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/9), para proporcionar 0,9 g de 3-metil-4-hidroxi-5-etilbenzofuran-2-carboxilato de etilo.

Etapa 3: A una solución de 0,25 g (1,01 mmol) de 3-metil-4-hidroxi-5-etilbenzofuran-2-carboxilato de etilo en 3,0 ml de DMF se le añadieron 0,417 g (3 eq.) de carbonato potásico y 0,63 ml (10 eq.) de yodometano y la reacción

ABC

se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después se diluyó la reacción con éter y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/10), para proporcionar 0,24 g de 3-metil-4-metoxi-5-etilbenzofuran-2-carboxilato de etilo

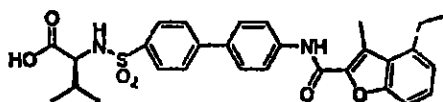
Etapa 4: A una solución de 0,22 g (0,82 mmol) de 2-metil-3-metoxi-4-etilbenzofuran-2-carboxilato de etilo en 4,1 ml de metanol y 4,1 ml de THF se le añadieron 4,1 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y después se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,201 g de ácido 3-metil-4-metoxi-5-etilbenzofuran-2-carboxílico.

Etapa 5: A 0,094 g de ácido 3-metil-4-metoxi-5-etilbenzofuran-2-carboxílico, 0,27 g de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitri(pirrolidinofosfonio) y 0,145 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (Ejemplo 2A, Etapa 4), en 1,5 ml de DMF, enfriados en un baño de hielo, se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 5 minutos. Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con diclorometano y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano:acetato de etilo (3:2), para proporcionar 0,17 g de N-[(4'-{[(5-etil-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 73,9%. p f 170-172°C; MS 579,3 (M+H)⁺

Etapa 6. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,16 g de N-[(4'-{[(5-etil-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,11 g de N-[(4'-{[(5-etil-

4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento 70,5%. p f.: 225-228°C; MS 565,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 87: N-[(4'-{[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



5

Etapa 1: A una solución de 2,43 g (7,05 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 20, Etapa 2) en 30 ml de DMF se le añadieron 2,16 ml (7,40 mmol) de vinil tributilestaño, 0,898 g (21,1 mmol) de cloruro de litio y 0,247 g (0,352 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0). Se calentó la reacción hasta 90°C durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:25) para proporcionar 1,22 g de éster etílico del ácido 3-metil-4-vinilbenzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2: A una solución de 0,40 g (1,74 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-vinilbenzofuran-2-carboxílico en 25 ml de acetato de etilo en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 0,050 g de paladio al 10% sobre carbono. La reacción se agitó en un hidrogenador Parr a 40 psi (275,71 kPa) de hidrógeno durante 4 horas. Después se filtró la reacción a través de una capa de celite. La celite se lavó con 150 ml adicionales de acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:30) para proporcionar 0,395 g de éster etílico del ácido 3-metil-4-etilbenzofuran-2-carboxílico.

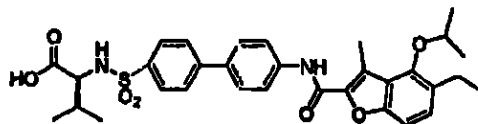
Etapa 3: A una solución de 0,380 g (1,64 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-etilbenzofuran-2-carboxílico en 8 ml de metanol y 8 ml de THF se le añadieron 8,2 ml de solución de hidróxido sódico 1 N y se agitó la mezcla de

reacción durante 14 horas a temperatura ambiente y después se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,321 g de ácido 3-metil-4-etilbenzofuran-2-carboxílico

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,082 g de ácido 3-metil-4-etilbenzofuran-2-carboxílico y 0,15 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,19 g de N-[(4'-{[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 86,3% p f. 183-185°C; MS 549,2 (M+H)⁺.

Etapa 5: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,16 g de N-[(4'-{[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,075 g de N-[(4'-{[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento 48,1%. p f: 239-241°C; MS 535,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 88: N-[(4'-{[(5-etil-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



Etapa 1: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 3, 0,200 g (0,81 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-hidroxi-5-etilbenzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 86, Etapa 2) y 0,379 ml (4,03 mmol) de 2-bromopropano dieron 0,211 g de éster etílico del ácido 5-etil-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico después de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:20).

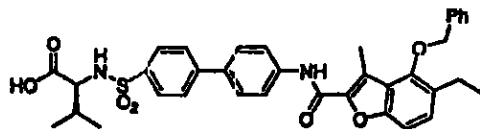
Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,170 g (0,586 mmol) de éster etílico del ácido 5-etil-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionaron 0,142 g de ácido 5-etil-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, purificado por lavado con hexanos.

181

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,052 g (0,2 mmol) de ácido 5-etil-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico y 0,073 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,11 g de N-[(4'-{[(5-etil-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 89,3%. p.f. 182-184°C, MS 607,3 (M+H)⁺.

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,055 g de N-[(4'-{[(5-etil-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,053 g de N-[(4'-{[(5-etil-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento ~100%. p.f. 159-162°C; MS 591,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 89: N-[(4'-{[(4-(benciloxi)-5-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



Etapa 1: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 3, 0,250 g (1,01 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-hidroxi-5-etilbenzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 86, Etapa 2) y 0,599 ml (5,04 mmol) de bromuro de bencilo dieron 0,341 g de éster etílico del ácido 5-etil-4-benciloxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico después de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1/20).

Etapa 2. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,307 g (0,908 mmol) de éster etílico del ácido 5-etil-4-benciloxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionaron 0,219 g de ácido 5-etil-4-benciloxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, purificado por lavado con hexanos.

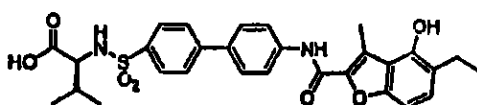
Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,155 g (0,5 mmol) de ácido 5-etil-4-benciloxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico y 0,18 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,21 g de N-[(4'-{[(4-(benciloxi)-5-etil-3-metil-1-

184

benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo
Rendimiento 63,6%. p.f. 191-193°C, MS 655,2 (M+H)⁺.

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,06 g de N-([4'-([4-(benciloxi)-5-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-
5 bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo proporcionaron 0,054 g de N-([4'-([4-(benciloxi)-5-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina. Rendimiento 86%. p.f. 224-226°C; MS 639,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 90: N-([4'-([5-etil-4-hidroxí-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina



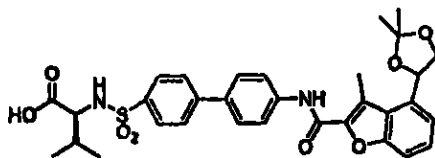
10

Etapa 1: A 0,1 g (0,15 mmol) de N-([4'-([4-(benciloxi)-5-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo del Ejemplo 89, disueltos en 20 ml de metanol y 10 ml de THF, se le añadieron 0,2 g de paladio al 10% sobre carbono activo y se hidrogenó la mezcla en un
15 hidrogenador Parr a 40 psi (275,71 kPa) durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró después a través de celite y se lavó la celite con metanol. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 0,11 g de N-([4'-([5-etil-4-hidroxí-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo. Rendimiento ~100%. p f 75-80°C, MS 565,2 (M+H)⁺.

20 Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,098 g de N-([4'-([5-etil-4-hidroxí-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo proporcionaron 0,054 g de N-([4'-([5-etil-4-hidroxí-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina. Rendimiento 56,8%. p f. 122-125°C, MS 549,2 (M-H)⁻.

25 **Ejemplo 91:** N-([4'-([4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina

183



Etapa 1: A una solución de 0,146 g (1,25 mmol) de N-óxido de N-metilmorfolina en 1 ml de THF y 3 ml de agua se le añadieron 0,272 ml de tetróxido de osmio (2,5% en peso en *t*-butanol, 0,022 mmol) seguido de 0,250 g (0,087 mmol) de éster etílico del ácido 3-vinilbenzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 87, Etapa 1) disueltos en 1 ml de THF. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se interrumpió con un exceso de solución acuosa de hidrosulfito sódico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:1), para proporcionar 0,202 g de éster etílico del ácido 4-(1,2-dihidroxietil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2. A una solución de 0,150 g (0,568 mmol) de éster etílico del ácido 4-(1,2-dihidroxietil)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico disuelto en 5 ml de acetona se le añadieron 0,010 g de ácido *p*-toluenosulfónico y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado y se retiró la acetona al vacío. El residuo se extrajo con éter, se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:5) para proporcionar 0,172 g de éster etílico del ácido 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

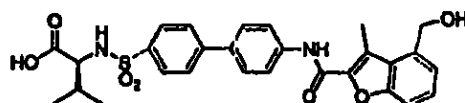
Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,172 g (0,566 mmol) de éster etílico del ácido 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionaron 0,147 g de ácido 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco después de purificación por lavado con éter/hexanos (1:1).

186

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,116 g (0,41 mmol) de ácido 4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-benzofuran-2-carboxílico y 0,18 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,18 g de N-{{4'-({[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo Rendimiento 89,4%. p.f 192-194°C, MS 619,3 (M-H)⁺.

Etapa 5: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,157 g de N-{{4'-({[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo proporcionaron 0,084 g de N-{{4'-({[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina. Rendimiento 54,9%. p.f. 240°C(d); MS 605,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 92: N-{{4'-({[4-(hidroximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina



Etapa 1: A una solución de 0,250 g (1,087 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-vinilbenzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 87, Etapa 1) en 7,5 ml de dioxano y 2,5 ml de agua se le añadieron 0,272 ml de tetróxido de osmio al 2,5% en peso en *t*-butanol (0,022 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, volviéndose de color pardo amarillento. Después se añadió peryodato sódico (0,488 g, 2,282 mmol) en varias porciones durante 30 minutos y se formó un precipitado blanco. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:10) para proporcionar 0,225 g de éster etílico del ácido 4-carbonil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2 A una solución de 0,123 g (0,530 mmol) de éster etílico del ácido 4-carbonil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en 10 ml de etanol se le añadieron 0,019 g (0,505 mmol) de borohidruro sódico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:3), para proporcionar 0,113 g de éster etílico del ácido 4-hidroximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico

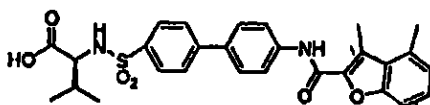
Etapa 3 A una solución de 0,220 g (0,940 mmol) de éster etílico del ácido 4-hidroximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en 5 ml de DMF se le añadieron 0,156 g (1,034 mmol) de cloruro de *t*-butildimetilsililo y 0,160 g (2,350 mmol) de imidazol, y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:10) para proporcionar 0,315 g de éster etílico del ácido 4-*terc*-butil(dimetil)sililoximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,277 g (0,796 mmol) de éster etílico del ácido 4-*terc*-butil(dimetil)sililoximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionaron 0,054 g de ácido 4-*terc*-butil(dimetil)sililoximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico después de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:3).

Etapa 5: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,115 g de ácido 4-({*terc*-butil(dimetil)sililoxi}metil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico y 0,13 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,20 g de N-({[4'-({[4'-({*terc*-butil(dimetil)sililoxi}metil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo Rendimiento 84,5% p.f. 204-206°C, MS 663,4 (M-H)⁺.

Etapa 6: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,18 g de N-[[4'-{[[4-{(3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,13 g de N-[[4'-{[[4-(hidroximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina. Rendimiento 73,3%. p.f. 272°C(d), MS⁺ 535,12 (M-H)⁺.

Ejemplo 93: N-[[4'-{[[3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina



Etapa 1: A una solución de 0,200 g (0,855 mmol) de éster etílico del ácido 4-hidroximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 92, Etapa 2) en 5 ml de THF se le añadieron 0,336 g (1,28 mmol) de trifenilfosfina y 0,355 g (1,07 mmol) de tetrabromuro de carbono. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 20 ml de éter y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:10) para proporcionar 0,196 g de éster etílico del ácido 4-bromometil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico

Etapa 2: A una solución de 0,291 g (0,98 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromometil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en 5 ml de DMSO se le añadieron 0,074 g (1,96 mmol) de borohidruro sódico y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:10), para proporcionar 0,209 g de éster etílico del ácido 4-metil-3-metilbenzofuran-2-carboxílico.

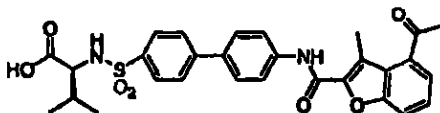
Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,206 g (0,95 mmol) de éster etílico del ácido 4-metil-3-metil-benzofuran-2-

carboxílico proporcionaron 0,175 g de ácido 4-metil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,067 g de ácido 4-metil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico y 0,13 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,14 g de N-[(4'-{[(3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo Rendimiento 53,8% p.f. 199-200°C; MS 535,1 (M+H)⁺

Etapa 5 De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,12 g de N-[(4'-{[(3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,12 g de N-[(4'-{[(3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento ~100%. p.f 250-252°C; MS 519,2 (M-H)⁻

Ejemplo 94: N-[(4'-{[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



Etapa 1: A una solución de 2,061 g (5,86 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 20, Etapa 2) en 26 ml de DMF se le añadieron 3,0 ml de butilvinil éter, 1,6 ml de trietilamina, 0,077 g de acetato de paladio y 0,139 g. de 1,3-bis(difenilfosfino)propano La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 24 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1 10), para proporcionar una mezcla de éster etílico del ácido 4-acetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico y 4-(1-butoxivinil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo. La mezcla se disolvió en 12,9 ml de ácido acético y 8,6 ml de HCl 3 N y se agitó a

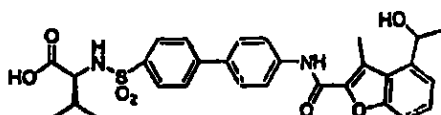
temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se filtró a través de una capa de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1.20) para proporcionar 5 1,16 g de éster etílico del ácido 4-acetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,200 g de éster etílico del ácido 4-acetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico proporcionaron 0,165 g de ácido 4-acetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 10 0,165 g de ácido 4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico y 0,27 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,20 g de N-[(4'-{[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 47,6%. p.f. 197-199°C; MS 535,1 (M+H)⁺.

15 Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,23 g de N-[(4'-{[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,11 g de N-[(4'-{[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento 50,1% p.f. 228-235°C; MS 547,2 (M-H)⁻.

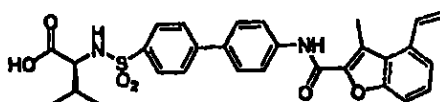
20 **Ejemplo 95:** N-[(4'-{[(4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



Etapa 1: A una solución de 0,05 g de N-[(4'-{[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina, el producto del 25 Ejemplo 94, Etapa 4, en 18 ml de etanol se le añadieron 0,01 g de borohidruro sódico y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, ajustando el a ~pH 3. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se extrajo el residuo con acetato de

etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,037 g de N-[[4'-[[[4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina. Rendimiento 74%. p.f. 148°C(d); MS 549,1 (M-H)⁺

5 **Ejemplo 96: N-[[4'-[[[3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina**

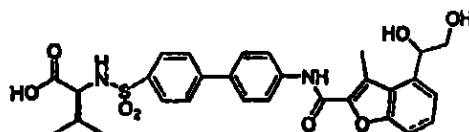


Etapa 1: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,300 g (1,304 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-4-vinil-benzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 87, Etapa 1) proporcionaron 0,256 g de ácido 3-metil-4-vinil-benzofuran-2-carboxílico después de cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexanos (1:3).

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,081 g de ácido 3-metil-4-vinil-benzofuran-2-carboxílico y 0,15 g de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico proporcionaron 0,18 g de N-[[4'-[[[3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 82%. p.f. 185°C(d); MS 547,3 (M+H)⁺.

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,16 g de N-[[4'-[[[3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,065 g de N-[[4'-[[[3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina. Rendimiento 42%. p.f. 285°C(d), MS 531,2 (M-H)⁺.

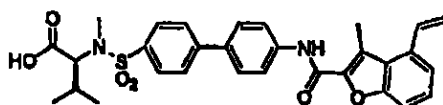
25 **Ejemplo 97: N-[[4'-[[[4-(1,2-dihidroxi-etil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina**



Etapa 1: A una solución de N-óxido de N-metil-morfolina (solución en agua al 50% en peso, 0,103 g, 0,44 mmol) en THF y agua (1 ml/0,3 ml) se le añadieron 0,096 ml (0,38 mmol) de tetróxido de osmio (2,5% en peso en *t*-butanol). A dicha solución se le añadieron rápidamente 0,21 g (0,38 mmol) de N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valinato de metilo (Ejemplo 96, Etapa 2). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después se interrumpió con un exceso de hidrosulfito sódico en agua. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 0,19 g de N-[(4'-{[(4-(1,2-dihidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valinato de metilo. Rendimiento 85,2%. p f. 90-95°C; MS 581,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,18 g de N-[(4'-{[(4-(1,2-dihidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,11 g de N-[(4'-{[(4-(1,2-dihidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valina. Rendimiento 61,9%. p.f. 165°C(d); MS 565,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 98: N-metil-N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valina



20

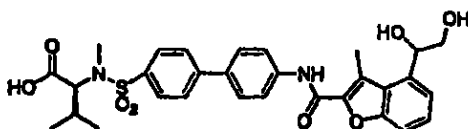
Etapa 1: A una solución de 0,077 g (0,14 mmol) del producto del Ejemplo 96, Etapa 2, N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valinato de metilo, en 1 ml de DMF, se le añadieron 0,05 g de carbonato potásico, seguido por 0,018 ml de yodometano. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con diclorometano. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 0,1 g de N-metil-N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonyl]-L-valina.

25

il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 63,4%. MS 561 (M+H)⁺.

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,05 g de N-metil-N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,033 g de N-metil-N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. MS 547,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 99: N-[(4'-{[4-(1,2-dihidroxietyl)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-L-valina

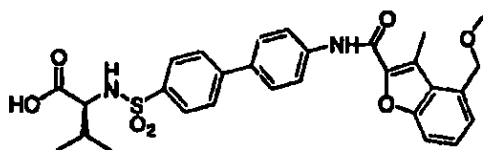


10

Etapa 1. De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 97, Etapa 1, 0,14 g (0,25 mmol) de N-metil-N-[(4'-{[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo se oxidaron para proporcionar 0,09 g de N-[(4'-{[4-(1,2-dihidroxietyl)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-L-valinato de metilo. Rendimiento 60,8%. p.f. 182-185°C; MS 595,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,07 g de N-[(4'-{[4-(1,2-dihidroxietyl)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-L-valinato de metilo proporcionaron 0,049 g de N-[(4'-{[4-(1,2-dihidroxietyl)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-L-valina. Rendimiento 71,9%. p.f. 222-225°C; MS 579,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 100: N-[(4'-{[4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



25

...

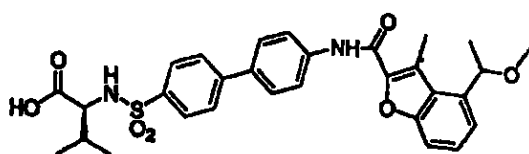
Etapa 1: A una solución de 0,19 g (0,81 mmol) de 4-(hidroximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 92, Etapa 2) en 2 ml de cloroformo se le añadieron óxido de plata (II) (0,34 g, 1,46 mmol, 1,8 eq.) y 2 ml de yodometano y se calentó la mezcla en tubo sellado a ~55°C durante 4,5 días. Se filtró la reacción y se concentró al vacío para proporcionar 0,20 g de 4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo. Rendimiento ~93,8%. p.f. 45-47°C; MS 249,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,21 g (0,85 mmol) de 4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo proporcionaron 0,18 g de ácido 4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico. Rendimiento 100% p.f. 164-166°C, MS 219,0 (M-H)⁻.

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,066 g (0,3 mmol) de ácido 4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico y 0,109 g (0,3 mmol) de N-([4'-amino-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valinato de metilo, después de purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1.1), proporcionaron 0,12 g de N-([4'-([4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valinato de metilo. Rendimiento 71,0%. p.f. 144-146°C, MS 565,3 (M+H)⁺.

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,09 g de N-([4'-([4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valinato de metilo proporcionaron 0,076 g de N-([4'-([4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina. Rendimiento 86,3%. p.f. 227-230°C, MS 551,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 101: N-([4'-([4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina



Etapa 1: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 92, Etapa 2, 1,065 g (4,33 mmol) de éster etílico del ácido 4-acetil-3-metil-benzofuran-2-

carboxílico (Ejemplo 94, Etapa 1) proporcionaron 0,75 g de 4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo.

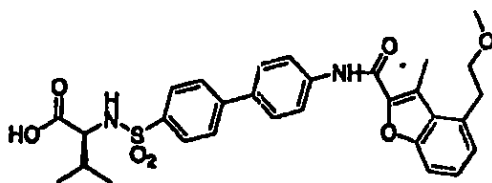
Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 1, 0,21 g de 4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo, después
5 de calentamiento con yodometano durante 8 días, proporcionaron 0,22 g de 4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo. Rendimiento ~100% p.f. 67-69°C; MS 263,2 (M+H)⁺.

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,17 g de 4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo proporcionaron
10 0,15 g de ácido 4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico. Rendimiento 100%. p.f. 113-115°C; MS 233,1 (M-H)⁻.

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,09 g (0,4 mmol) de ácido 4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico y 0,15 g (0,4 mmol) de N-[(4'-amino-1,1'-bifenil-5-il)sulfonil]-L-valinato, después de
15 purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), proporcionaron 0,19 g de N-{[4'-{[4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo. Rendimiento 82,6%. p.f. 186-188°C; MS 579,3 (M+H)⁺.

Etapa 5: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,16 g de N-{[4'-{[4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-
20 bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato de metilo proporcionaron 0,12 g de N-{[4'-{[4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina. Rendimiento 76,9%. p f. 97°C(d); MS: 563,3 (M-H)⁻.

Ejemplo 102: N-{[4'-{[4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valinato
25



Etapa 1: A una solución de 0,35 g (1,5 mmol) de 3-metil-4-vinil-benzofuran-2-carboxilato (Ejemplo 87, Etapa 1) en 3 ml de THF, enfriada en un baño de hielo, se le añadió 1 ml (1 mmol) de complejo borano-THF (solución 1,0 M en THF). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas.

5 Se enfrió la reacción en un baño de hielo y se añadieron 1,5 ml de agua. Después se añadieron 0,61 g de percarbonato sódico en una porción. Se calentó la reacción a ~50°C durante 1 hora y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre

10 sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1), para proporcionar 0,20 g de 4-(2-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo. Rendimiento 54%. p.f. 88-90°C; MS 249,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 100, Etapa 1,

15 0,16 g (0,65 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo se calentaron a ~55°C durante 7 días para proporcionar 0,17 g de 4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo. Rendimiento ~100%; MS 263,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 4, 0,16

20 g de 4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo proporcionaron 0,14 g de ácido 4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico. Rendimiento 100%; p.f. 138-140°C, MS 233,1 (M-H)⁻.

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,13

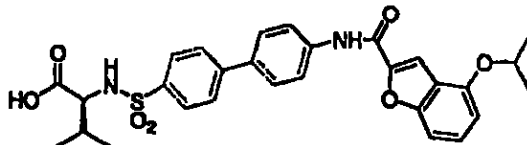
g (0,56 mmol) de ácido 4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico y

25 0,20 g (0,56 mmol) de N-[(4'-amino-1,1'-bifenil-5-il)sulfonil]-L-valinato, después de purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), proporcionaron 0,21 g de N-[[4'-{[4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 66% p.f. 67-70°C; MS 579,1 (M+H)⁺.

30 Etapa 5: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,16 g de N-[[4'-{[4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino]-1,1'-

bifenil-4-il]sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,144 g de N-[(4'-{[(4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina. Rendimiento 93%. p.f. 100-110°C; MS 563,2 (M-H)⁺

Ejemplo 103: N-[(4'-{[(4-isopropoxi-1-benzofuran-2-il]carbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina



Etapa 1: A una solución de 0,41 g (2,13 mmol) de éster metílico del ácido 4-hidroxi-2-benzofurancarboxílico en 7 ml de DMF se le añadieron 0,80 ml (8,54 mmol) de 2-bromopropano y 1,18 g (8,54 mmol) de carbonato potásico. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,49 g de 4-isopropoxi-1-benzofuran-2-carboxilato de metilo. Rendimiento ~100%. p.f. 43-45°C; MS 235,1 (M+H)⁺.

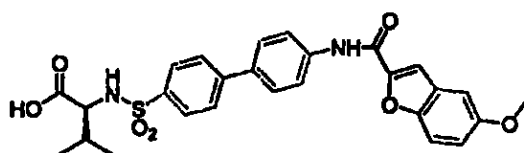
Etapa 2: A 0,15 g (0,62 mmol) de 4-isopropoxi-1-benzofuran-2-carboxilato en 2,5 ml de metanol y 2,5 ml de THF se le añadieron 3 ml de solución de hidróxido sódico 1 N. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó el residuo con agua y se neutralizó con HCl 1 N hasta pH ~3-4, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 0,13 g de ácido 4-isopropoxi-1-benzofuran-2-carboxílico. Rendimiento 94%. p.f. 148-150°C; MS 219,1 (M-H)⁻.

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,11 g (0,5 mmol) de ácido 4-isopropoxi-1-benzofuran-2-carboxílico y 0,18 g (0,5 mmol) de N-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valinato, después de purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de

etilo (1:1), proporcionaron 0,14 g de N-[(4'-[(4-isopropoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 52%. p.f. 226-229°C; MS 563,3 (M-H)⁺.

Etapa 4: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,14 g de N-[(4'-[(4-isopropoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,07 g de N-[(4'-[(4-isopropoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento 50%. p.f. 132°C(d); MS: 549,2 (M-H)⁺.

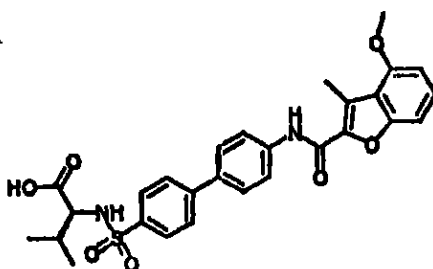
Ejemplo 104: N-[(4'-[(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



Etapa 1: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 86, Etapa 5, 0,24 g (0,6 mmol) de ácido 5-metoxi-2-benzofuranocarboxílico y 0,44 g (0,6 mmol) de N-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato, después de purificación por cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), proporcionaron 0,33 g de N-[(4'-[(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 53%. p.f. 234-235°C; MS 537,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2A, Etapa 6, 0,31 g de N-[(4'-[(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,17 g de N-[(4'-[(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento 53%. p.f. 257-259°C; MS 521,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 105: ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: Se mezcló éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (200 mg) con yodometano (0,5 ml), K_2CO_3 (200 mg) y 2 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se mezcló la
5 mezcla con salmuera y se extrajo con acetato de etilo y las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna para dar 162 mg (rendimiento del 76%) de éster etílico del ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite ambarino.

10 Etapa 2: A 150 mg de éster etílico del ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico disueltos en 1 ml de THF se les añadieron 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H_2O) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la
15 suspensión resultante. El producto sólido se secó al vacío para dar 120 mg (rendimiento del 91%) de ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

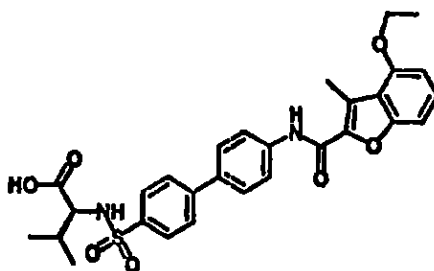
(Etapa 3: A 110 mg (0,53 mmol) de ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 2 ml de cloruro de oxalilo, se calentó a reflujo la
20 mezcla resultante durante 4 horas en presencia de una cantidad catalítica de DMF, y después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 2 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 232 mg (0,64 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico y 2 ml de piridina en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a
25 temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron todos los disolventes al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice dio 95 mg (rendimiento

198

del 33%) de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 4: A una solución de 80 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-
 5 [(4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico disueltos en 1 ml de THF se le añadieron 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó
 10 el producto sólido al vacío y se trituró con acetonitrilo para dar 63 mg (rendimiento del 81%) de ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, obtenido en forma de un sólido blanco ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,5, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 5,8 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 6,9 (d, J=8,1
 15 Hz, 1H) 7,2 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,4 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,5 (s, 1 H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 106: ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



20 Etapa 1: Se mezcló éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (200 mg) con yoduro de etilo (0,5 ml); K₂CO₃ (200 mg) y 2 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó la mezcla con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente al vacío
 25 dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar

175 mg (rendimiento del 77%) de éster etílico del ácido 4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

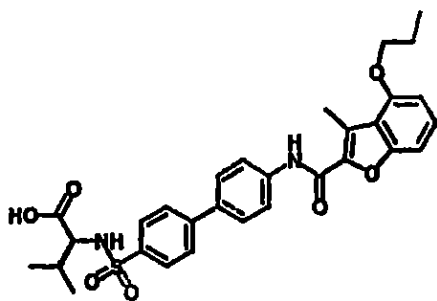
Etapa 2: A una solución de 160 mg de éster etílico del ácido 4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico disueltos en 1 ml de THF se le añadieron 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. El producto sólido se secó al vacío para dar 130 mg (rendimiento del 92%) de ácido 4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Una solución de 115 mg (0,46 mmol) de ácido 4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en 2 ml de cloruro de oxalilo se calentó a reflujo durante 4 horas en presencia de una cantidad catalítica de DMF, después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 2 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 201 mg (0,56 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico y 2 ml de piridina en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después se retiraron todos los disolventes al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice dio 237 mg (rendimiento del 93%) de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 4: A 100 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico disueltos en 1 ml de THF se le añadieron 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío y se trituró con acetonitrilo para dar 89 mg (rendimiento del 91%) de ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido

blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6, 6,6$ Hz, 6H) 1,4 (t, $J=6,9$ Hz, 3H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (m, 1H) 4,2 (c, $J=6,9$ Hz, 2H) 6,8 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,2 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,4 (t, $J=8,2$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,1$ Hz, 1H) 10,5 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

5 **Ejemplo 107: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico**



Etapa 1: Se mezcló éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (200 mg) con yodopropano (0,5 ml), K_2CO_3 (200 mg) y 2 ml de
10 DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó la mezcla con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 176 mg de éster etílico del ácido 3-metil-4-propoxi-benzofuran-2-carboxílico en
15 forma de un sólido blanco

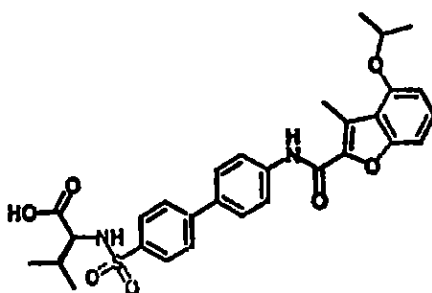
Etapa 2: A una solución de 160 mg de éster etílico del ácido 4-propoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico disueltos en 1 ml de THF se le añadieron 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H_2O). Se agitó la mezcla a
20 temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. El producto sólido se secó al vacío para dar 124 mg (rendimiento del 87%) de ácido 4-propoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico obtenido en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: Una solución de 110 mg (0,47 mmol) de ácido 4-propoxi-3-
25 metil-benzofuran-2-carboxílico en 4 ml de cloruro de oxalilo se calentó a reflujo

10

15

25

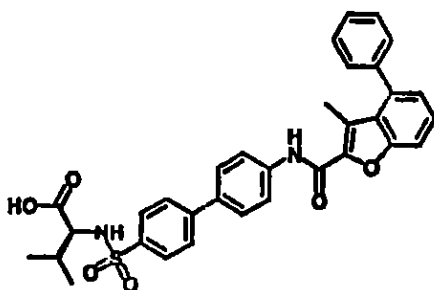


Etapa 1: A éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (200 mg, 0,8 mmol) en 4 ml de DMF se le añadieron 2-bromopropano (0,5 ml) y K_2CO_3 (200 mg) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente dio 176 mg de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-isopropoxi-benzofuran-2-carboxílico en forma de cristales incoloros.

Etapa 2. A 220 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 3 ml de TFA/diclorometano (1/1). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con acetonitrilo. La filtración del precipitado dio 210 mg de ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: A 200 mg (0,91 mmol) de ácido 4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en 4 ml de DMF se les añadieron 329 mg (1 eq.) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, 482 mg (1,2 eq.) de BOP y 0,19 ml de *N,N*-diisopropiletilamina. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 395 mg (rendimiento del 69%) de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un aceite incoloro.

- Etapa 4: A 370 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico disueltos en 2 ml de THF se les añadieron 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 286 mg de ácido (S)-2-{4'-[(4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, obtenido en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm
- 0,8 (dd, J=13,5, 6,7 Hz, 6H) 1,4 (d, J=6,1 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (t, J=7,2 Hz, 1H) 4,8 (m, 1H) 6,9 (d, J=3,6 Hz, 1H) 7,2 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,4 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,8 (m, 4H) 8,0 (m, 3H) 10,5 (s, 1H).
- Ejemplo 109:** ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



15

- Etapa 1: A éster *tert*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (130 mg, 1 mmol) y 2 ml de diclorometano. La solución se enfrió hasta <-10°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 2 horas y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio 145 mg (rendimiento del 95%) de éster *tert*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2: Se mezcló éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (85 mg, 0,25 mmol) con K_2CO_3 (68 mg, 0,5 mmol), ácido fenilbórico (31 mg, 0,25 mmol), $Pd(Ph_3)_4$ (14 mg, 0,01 mmol), 1 ml de 1,2-dimetoxietano y 2 gotas de agua. La solución se calentó y se agitó en un baño de aceite a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y se secó sobre sulfato sódico. La filtración seguida de la retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto (71 mg), que se purificó por cromatografía en columna para dar 53 mg (rendimiento del 77%) de éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

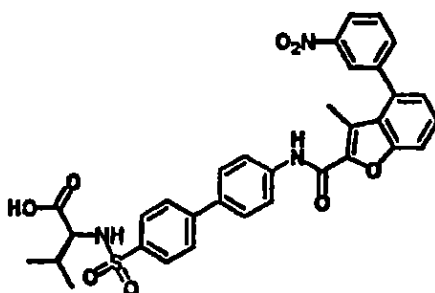
Etapa 3: Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carboxílico en 2 ml de TFA/diclorometano (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 66 mg de ácido 3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A 60 mg (0,24 mmol) de ácido 3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carboxílico se le añadió 1 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora en presencia de una cantidad catalítica de DMF, después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 1 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 129 mg (0,36 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, 87 mg (0,714 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina y 2 ml de en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron todos los disolventes al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice dio 41 mg (rendimiento del 29%) de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: A 38 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico disueltos en 0,5 ml de THF se les añadieron 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml

205

- MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 12 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, obtenido en forma
- 5 de un sólido marrón claro ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,6, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,5 (m, 1H) 7,2 (dd, J=7,3, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (m, 5H) 7,6 (dd, J=8,3, 7,3 Hz, 1H) 7,7 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,8 (m, 4 H) 8,0 (m, 3H) 10,6 (s, 1H).
- 10 **Ejemplo 110: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino}butírico**



- Etapa 1: A éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (130
- 15 mg, 1 mmol) y 2 ml de diclorometano. La solución se enfrió hasta <-10°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 2 horas y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La retirada
- 20 del disolvente dio 145 mg (rendimiento del 95%) de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico.

- Etapa 2: Se mezcló éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (380 mg, 1 mmol) con K₂CO₃ (280 mg, 2 mmol), ácido 3-nitro-fenilbórico (334 mg, 2 mmol), Pd(Ph₃)₄
- 25 (115 mg, 0,1 mmol), 4 ml de 1,2-dimetoxietano y 5 gotas de agua. La solución

208

206

se calentó y se agitó en un baño de aceite a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 310 mg (rendimiento del 88%) de éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carboxílico, obtenido en forma de un sólido blanco.

Etapa 3. A 300 mg de éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 4 ml de TFA/diclorometano (1.1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 5 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 232 mg (rendimiento del 92%) de ácido 3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A 100 mg (0,34 mmol) de ácido 3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 2 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas en presencia de una cantidad catalítica de DMF, después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 1 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 183 mg (0,5 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico y 2 ml de piridina en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron todos los disolventes al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice dio 41 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico en forma de un sólido blanco.

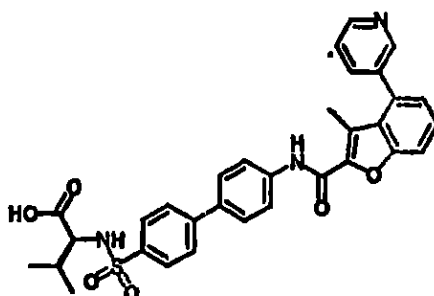
Etapa 5: A 41 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico disueltos en 0,5 ml de THF se les añadieron 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó

...

L.
207

el producto sólido al vacío para dar 29 mg de ácido (S)-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico, obtenido en forma de un sólido marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4, 6,8$ Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3, 6,1$ Hz, 1H) 7,3 (dd, $J=7,3, 0,8$ Hz, 1H) 7,6 (dd, $J=8,3, 7,3$ Hz, 1H) 7,8 (m, 8H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 3H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 8,3 (t, $J=1,9$ Hz, 1H) 8,3 (m, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 111: ácido (S)-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico



10

Etapa 1: A éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (130 mg, 1 mmol) y 2 ml de diclorometano. La solución se enfrió hasta $<-10^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 2 horas y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio 145 mg (rendimiento del 95%) de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2: A éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (285 mg, 0,75 mmol) en 3 ml de 1,2-dimetoxietano se le añadieron K_2CO_3 (363 mg, 3,5 eq.), ácido piridina-3-bórico (138 mg, 1,13 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (43 mg, 0,05 eq.) y 0,5 ml de agua. La mezcla se calentó y se agitó en un baño de aceite a 85°C durante 3

210

horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 202 mg de éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

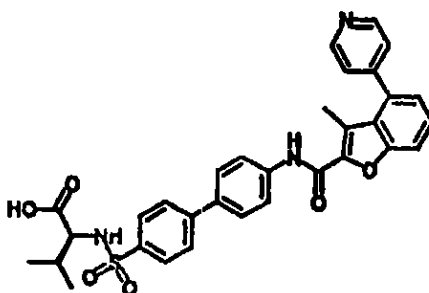
Etapa 3: A 185 mg de éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 4 ml de TFA/diclorometano (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 5 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 136 mg de ácido 3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carboxílico deseado en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A ácido 3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carboxílico (123 mg, 0,49 mmol) en 4 ml de DMF se le añadieron éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (352 mg, 0,97 mmol), BOP (429 mg, 0,97 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,97 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 115 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, obtenido en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: A 100 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico disueltos en 1 ml de THF se les añadieron 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se ajustó el pH de la solución a 7 y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 75 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, obtenido en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400

MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,6, 6,8$ Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$ Hz, 1H) 7,3 (dd, $J=7,3, 1,0$ Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (dd, $J=8,3, 7,6$ Hz, 1H) 7,8 (m, 3H) 7,9 (m, 4H) 7,9 (m, 1H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,1$ Hz, 1H) 8,7 (m, 2H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H)

5 **Ejemplo 112: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico**



Etapa 1: A éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (130
10 mg, 1 mmol) y 2 ml de diclorometano. La solución se enfrió hasta $<-10^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 2 horas y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y la solución orgánica combinada se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del
15 disolvente dio 145 mg (rendimiento del 95%) de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2: Se mezcló éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (258 mg, 0,68 mmol) con K_2CO_3 (207 mg, 2,2 eq.), ácido piridina-4-bórico (110 mg, 1,3 eq.), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$
20 (43 mg, 0,05 eq.), 3 ml de 1,2-dimetoxietano y 0,5 ml de agua. La mezcla se calentó y se agitó en un baño de aceite a 85°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar

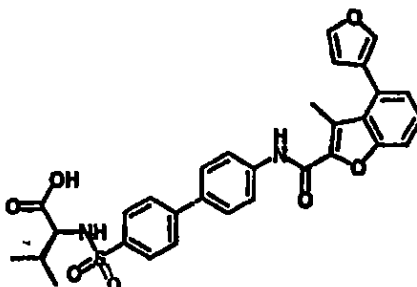
156 mg de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carboxílico, obtenido en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: A 141 mg de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 4 ml de TFA/diclorometano (1 1). Se
5 agitó la solución a temperatura ambiente durante 5 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 98 mg de ácido 3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A ácido 3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carboxílico (88 mg,
10 0,35 mmol) en 4 ml de DMF se le añadieron éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (252 mg, 0,7 mmol), BOP (307 mg, 0,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica
15 combinada se lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 172 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico, obtenido en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: A 160 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico se le
20 añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se
25 ajustó el pH de la solución a 7 y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 132 mg de ácido (S)-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico, obtenido en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=21,5, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,4 (s, 1H) 7,3 (dd, J=7,3, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,6 (dd, J=8,3, 7,3 Hz, 1H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,7 (m, 2H) 10,6 (s, 1H)
30

Ejemplo 113: ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (130 mg, 1 mmol) y 2 ml de diclorometano. La solución se enfrió hasta <-10°C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 2 horas y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio 145 mg (rendimiento del 95%) de éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2: Se mezcló éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (285 mg, 0,75 mmol) con K₂CO₃ (207 mg, 2,2 eq.), ácido furan-3-bórico (101 mg, 1,2 eq.), Pd(PH₃)₄ (43 mg, 0,05 eq.), 3 ml de 1,2-dimetoxietano y 0,5 ml de agua. La mezcla se calentó y se agitó en un baño de aceite a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 153 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, obtenido en forma de un sólido blanco.

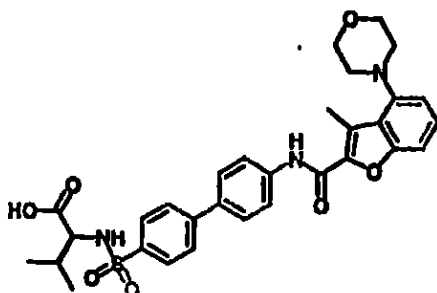
Etapa 3: A 174 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 4 ml de TFA/diclorometano (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiraron los

disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 124 mg de ácido 4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

5 Etapa 4: A ácido 4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (114 mg, 0,47 mmol) se le añadieron éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (170 mg, 0,47 mmol), BOP (249 mg, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 1,2 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se
10 lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 258 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, obtenido en forma de un sólido blanco.

15 Etapa 5: A 240 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se le añadieron 2 ml de THF y 4 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se
20 acidificó la solución hasta pH 2 y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 171 mg de ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, obtenido en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,1, 6,8 Hz, 6H) 2,4 (s, 3H) 3,5 (m, 1H) 6,8 (dd, J=1,9, 0,9 Hz, 1H)
25 7,2 (dd, J=7,3, 1,0 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=7,6 Hz, 1H) 7,7 (dd, J=8,5, 0,9 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 7,9 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H) 8,0 (m, 3H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 114: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico

213
213

Etapa 1: A éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (100 mg, 0,4 mmol) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (130 mg, 1 mmol) y 2 ml de diclorometano. La solución se enfrió hasta $<-10^{\circ}\text{C}$. Se
 5 añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,1 ml, 0,6 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante 2 horas y después se vertió en agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente dio 145 mg (rendimiento del 95%) de éster *terc*-butilico del ácido
 10 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 2: A éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico (190 mg, 0,5 mmol) se le añadieron K_3PO_4 (159 mg, 0,75 mmol), morfolina (52 mg, 0,6 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg) y 4 ml de dioxano. La mezcla se calentó y se agitó en un baño de
 15 aceite a 85°C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto orgánico con agua y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 96 mg de éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carboxílico, obtenido en
 20 forma de un sólido blanco.

Etapa 3: A 140 mg de éster *terc*-butilico del ácido 3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 4 ml de TFA/diclorometano (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 5 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 107 mg de

...

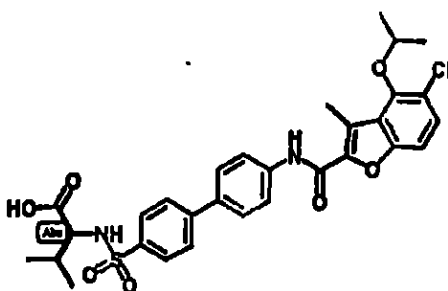
216

ácido 3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A ácido 3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carboxílico (97 mg, 0,37 mmol) se le añadieron éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (268 mg, 0,74 mmol), BOP (327 mg, 0,74 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 184 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, obtenido en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 5: A 160 mg de éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se les añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 150 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, obtenido en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=14,1, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (dd, J=12,1, 6,8 Hz, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,0 (m, 4H) 3,5 (m, 1H) 3,8 (m, 4H) 7,0 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,4 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,8 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 3H) 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 115: ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,5 g, 2,27 mmol) se le añadieron 5 ml de tetracloruro de carbono y se enfrió la mezcla en un baño de etanol/hielo, mientras se le añadió 1
5 equivalente de N-clorosuccinimida en pequeñas porciones. Después de agitar a -10°C durante 3 horas, se filtró la mezcla de reacción, se cargó el filtrado en una columna de sílice y se sometió a cromatografía para dar 259 mg (rendimiento del 48%) de éster etílico del ácido 5-cloro-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino

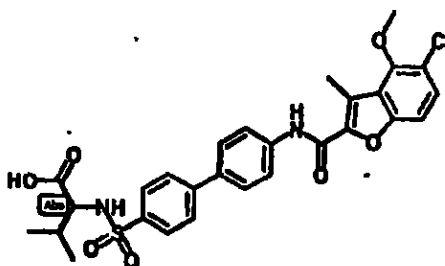
10 Etapa 2: A éster etílico del ácido 5-cloro-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (110 mg) se le añadieron 2 ml de bromuro de isopropilo, 150 mg de K₂CO₃ y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las
15 capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente al vacío dio 134 mg de éster etílico del ácido 5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite denso incoloro.

Etapa 3: A 110 mg de éster etílico del ácido 5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura
20 ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 94 mg (rendimiento del 94%) de ácido 5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 4: A 80 mg de ácido 5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-
25 carboxílico se les añadieron 121 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4'-

- amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, 159 mg de BOP, 46 mg de *N,N*-diisopropiletilamina y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera. La retirada del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía en columna en gel de sílice dio 178 mg (rendimiento del 98%) de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un semi-sólido incoloro.
- Etapa 5: A 160 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se les añadieron 3 ml de TFA/diclorometano (1 1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 9 horas. Cuando se completó la reacción, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con acetonitrilo. Se liofilizó la mezcla para producir 120 mg (rendimiento del 77%) de ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 1,3 (d, J=6,1 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 4,7 (m, 1H) 7,5 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 116: ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



- Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,5 g, 2,27 mmol) se le añadieron 5 ml de tetracloruro de carbono y

217.

se enfrió la mezcla en un baño de etanol/hielo, mientras se le añadió 1 equivalente de N-clorosuccinimida en pequeñas porciones. Después de agitar a -10°C durante 3 horas, se filtró la mezcla de reacción y se cargó el filtrado en una columna de sílice. La cromatografía dio 259 mg (rendimiento del 48%) de
5 éster etílico del ácido 5-cloro-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino

Etapa 2: A éster etílico del ácido 5-cloro-4-hidroxi-3-metil benzofuran-2-carboxílico (120 mg, 0,47 mmol) se le añadieron 0,3 ml (4,7 mmol) de yodometano, 130 mg (2 eq) de K₂CO₃ y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente al vacío dio 119 mg (rendimiento del 94%) de éster etílico del ácido 5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

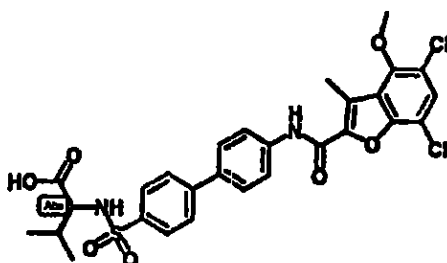
15 Etapa 3: A 105 mg de éster etílico del ácido 5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión
20 resultante. Se trituró el producto sólido con diclorometano y se secó al vacío para dar 82 mg (rendimiento del 87%) de ácido 5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 4: A 80 mg (0,33 mmol) de ácido 5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 2 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla
25 se calentó a reflujo durante 2 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 2 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 181 mg (0,5 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico y 1 ml de piridina en un baño de hielo/agua. Se
30 agitó la mezcla a 0°C durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con HCl 2 N y con agua. La retirada del disolvente al

vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 168 mg (rendimiento del 86%) de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco.

- 5 Etapa 5: A 100 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se les añadieron 2 ml de THF y 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O) Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5
- 10 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 60 mg (rendimiento del 62%) de ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran 2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (dd, J=13,1, 6,6 Hz, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1
- 15 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 7,5 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H)

Ejemplo 117: ácido (S)-2-{4'-[(5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



- 20 Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,5 g, 2,27 mmol) se le añadieron 5 ml de tetracloruro de carbono y se enfrió la mezcla en un baño de etanol/hielo, mientras se le añadió 1 equivalente de N-clorosuccinimida en pequeñas porciones. Después de agitar a
- 25 -10°C durante 3 horas, se filtró la mezcla de reacción, se cargó el filtrado en una columna de gel de sílice. La cromatografía dio 190 mg (rendimiento del

30%) de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino.

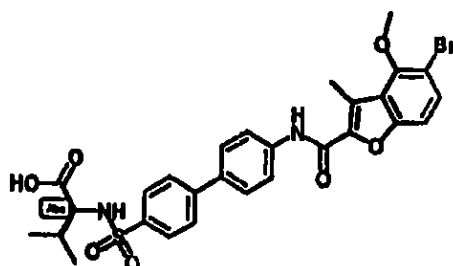
Etapa 2: A 120 mg de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de yodometano, 200 mg de K_2CO_3 y 4 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera. La retirada del disolvente al vacío dio 125 mg (rendimiento del 99%) de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 3: A 110 mg de éster etílico del ácido 5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H_2O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 96 mg (rendimiento del 96%) de ácido 5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, obtenido en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A 80 mg de ácido 5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 120 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, 154 mg de BOP, 50 mg de *N,N*-diisopropiletilamina y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se lavó la mezcla con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna en gel de sílice dio 110 mg (rendimiento del 60%) de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-{4'-[(5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 5: A 102 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-{4'-[(5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-

- butírico se les añadieron 3 ml de TFA/diclorometano (1:1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter/cloroformo. La filtración de la suspensión dio 67 mg (rendimiento del 72%) de ácido (S)-2-{4'-
- 5 [(5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, obtenido en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4, 6,8$ Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3, 6,1$ Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 7,8 (m, 5H) 7,9 (m, 2H) 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,6$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).
- 10 **Ejemplo 118:** ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



- Etapa 1: A 200 mg (0,81 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 2 ml de tetracloruro de carbono. Se enfrió la mezcla con un baño de agua/hielo, mientras se le añadió
- 15 1 equivalente de N-bromosuccinimida en pequeñas porciones. Después de agitar a 0°C durante 6 horas, se filtró la mezcla de reacción y se cargó el filtrado en una columna y se purificó por cromatografía en columna para dar 225 mg (rendimiento del 85%) de éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-4-
- 20 hidrox-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

- Etapa 2: A 220 mg (0,67 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 0,42 ml (6,7 mmol) de yodometano, 185 mg (1,34 mmol) de K_2CO_3 y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con
- 25 salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente dio 230 mg

(rendimiento del 100%) de éster *terc*-butilico del ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro.

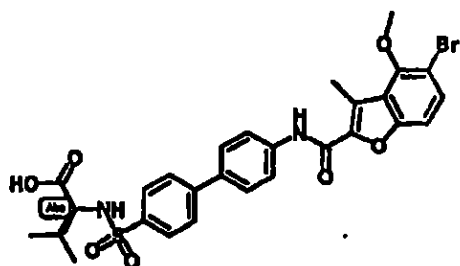
Etapa 3: A 220 mg de éster *terc*-butilico del ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 3 ml de TFA/diclorometano (1:1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 10 horas. Cuando se completó la reacción, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con hexano/diclorometano. La filtración de la suspensión dio 141 mg (rendimiento del 77%) de ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A 40 mg (0,14 mmol) de ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 0,5 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 0,5 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 92 mg (0,25 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, 34 mg (0,28 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina y 1 ml de diclorometano en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a 0°C durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con HCl 2 N y agua. La retirada del disolvente de la solución orgánica dio 20 mg (rendimiento del 23%) de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 5. A 18 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se les añadieron 0,5 ml de THF y 0,5 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 8 mg (rendimiento del 39%) de ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,0, 5,9 Hz, 1H) 3,9 (s,

3H) 7,5 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,7 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,1 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 119: ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



5

Etapa 1: A 2 g (8,1 mmol) de éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 20 ml de tetracloruro de carbono, y se enfrió la mezcla con un baño de agua/hielo, mientras se le añadió 1 equivalente de N-bromosuccinimida en pequeñas porciones. Después de agitar a 0°C durante 3 horas, se filtró la mezcla de reacción y se cargó el filtrado en una columna y se purificó por cromatografía en columna para dar 1,6 g (rendimiento del 59%) de éster etílico del ácido 5-bromo-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: A 200 mg (0,67 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromo-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 0,5 ml de yodometano, 200 mg de K₂CO₃ y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente al vacío dio 185 mg (rendimiento del 88%) de éster etílico del ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

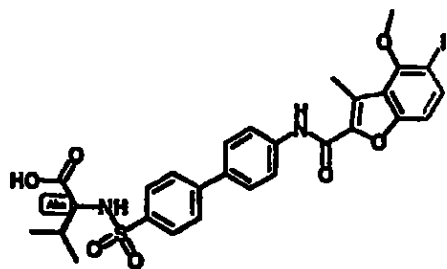
Etapa 3. A 170 mg de éster etílico del ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió

el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 156 mg (rendimiento del 100%) de ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico, obtenido en forma de un sólido blanco.

- 5 Etapa 4: A 75 mg (0,263 mmol) de ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 2 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas en presencia de una cantidad catalítica de DMF, después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 0,5 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 143 mg (0,39
- 10 mmol) de éster metílico del ácido (R)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, 2 ml de piridina en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice dio 89 mg (rendimiento del 54%) de
- 15 éster metílico del ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

- Etapa 5: A 89 mg de éster metílico del ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-
- 20 butírico se les añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío y se trituró con 0,5 ml de cloroformo para dar 49 mg (rendimiento del 56%) de ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-
- 25 benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 7,7 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 8,3 (s, 1H) 10,6 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

- 30 **Ejemplo 120:** ácido (S)-2-{4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A 4,4 g (17,7 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 40 ml de tetracloruro de carbono, se enfrió la mezcla con un baño de agua/hielo, mientras se le añadió
5 1 equivalente de N-yodosuccinimida en pequeñas porciones. Después de agitar a 0°C durante 3 horas, se cargó la mezcla de reacción en una columna y se purificó por cromatografía en columna para dar 2,55 g (rendimiento del 38%) de éster *tert*-butilico del ácido 5-yodo-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco

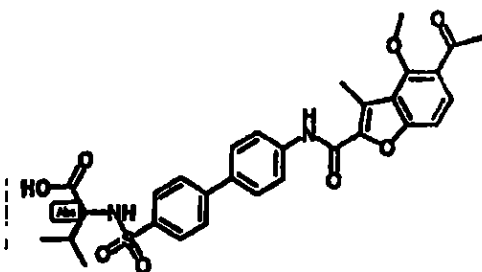
10 Etapa 2. A 748 mg (2 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 5-yodo-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1,42 g (10 mmol) de yodometano, 553 mg (4 mmol) de K₂CO₃ y 10 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato
15 de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente al vacío dio 790 mg (rendimiento del 100%) de éster *tert*-butilico del ácido 5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite marrón claro.

Etapa 3: A 140 mg (0,36 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 3 ml de
20 TFA/diclorometano (1:1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Cuando se completó la reacción, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con hexano/diclorometano. La filtración de la suspensión dio 120 mg (rendimiento del 100%) de ácido 5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 4: A 110 mg (0,33 mmol) de ácido 5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 132 mg (1,1 eq.) de éster metílico

- del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, BOP (34 mg, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (52 mg, 1,2 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con HCl 2 N y con agua. La concentración de los extractos orgánicos al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 106 mg (rendimiento del 47%) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, obtenido en forma de un sólido blanquecino.
- Etapa 5: A 96 mg de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se les añadieron 0,5 ml de THF y 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 60 mg (rendimiento del 63%) de ácido (S)-2-(4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,9, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (m, 1H) 3,9 (s, 3H) 7,3 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 5H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 3H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 121: ácido (S)-2-(4'-[(5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



- Etapa 1 A éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (300 mg, 1,21 mmol) se le añadieron yodometano (0,75 ml, 10 eq.),

K₂CO₃ (332 mg, 2,4 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera. La retirada del disolvente dio 312 mg (rendimiento del 98%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un
5 aceite ambarino.

Etapa 2: A éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (310 mg, 1,18 mmol) disueltos en 9 ml de clorobenceno se le añadió cloruro de acetilo (0,3 ml, 3,6 eq.). Se enfrió la solución hasta <0°C mientras se
10 añadió gota a gota tetracloruro de titanio (0,61 ml, 4,8 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C y por debajo durante 6 horas y después se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 3,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con HCl 2 N y agua. La retirada de los disolventes al vacío
15 dio 167 mg (rendimiento del 57%) de ácido 5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

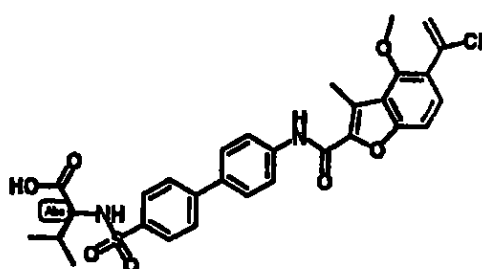
Etapa 3: A 75 mg (0,3 mmol) de ácido 5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se le añadió 1 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas en presencia de una cantidad catalítica de
20 DMF, después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 1 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 163 mg (0,46 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, y 2 ml de piridina en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron todos los disolventes al
25 vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice dio 54 mg (rendimiento del 31%) de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 4. A éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (89 mg) se
30 le añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml

...

MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con 4 ml de HCl 2 N y se filtró. Se secó el producto sólido al vacío para dar 54 mg de ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 2,9 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 4,0 (s, 3H) 7,0 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,6 Hz, 1H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H) 10,3 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 122: ácido (S)-2-(4'-{[5-(1-cloro-vinil)-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: A éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (300 mg, 1,21 mmol) se le añadieron yodometano (0,75 ml, 10 eq.), K₂CO₃ (332 mg, 2,4 mmol) y 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera. La retirada del disolvente dio 312 mg (rendimiento del 98%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite ambarino.

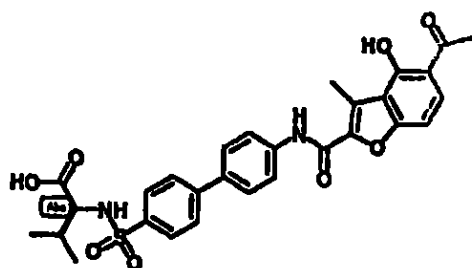
Etapa 2. A éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (310 mg, 1,18 mmol) disueltos en 9 ml de clorobenceno se le añadió cloruro de acetilo (0,3 ml, 3,6 eq.). Se enfrió la solución hasta <0°C mientras se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (0,61 ml, 4,8 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C y por debajo durante 6 horas y después se calentó en un baño de aceite a 85°C durante 3,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La solución orgánica

combinada se lavó con HCl 2 N y agua. La retirada de los disolventes dio 167 mg (rendimiento del 57%) de ácido 5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Etapa 3: A 75 mg (0,3 mmol) de ácido 5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se le añadió 1 ml de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas en presencia de una cantidad catalítica de DMF, después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. Se disolvió el residuo en 1 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 163 mg (0,46 mmol) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, y 2 ml de piridina en un baño de hielo/agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron todos los disolventes al vacío. Una cromatografía en columna en gel de sílice dio 36 mg (rendimiento del 20%) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-[[5-(1-cloro-vinil)-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 4: A éster metílico del ácido (S)-2-(4'-[[5-(1-cloro-vinil)-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (29 mg) se le añadieron 0,5 ml de THF y 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con 2 ml de HCl 2 N y se filtró. Se secó el producto sólido al vacío para dar 23 mg de ácido (S)-2-(4'-[[5-(1-cloro-vinil)-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico deseado, obtenido en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 4,0 (s, 3H) 5,9 (d, J=2,3 Hz, 1H) 6,7 (d, J=2,3 Hz, 1H) 7,0 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,7 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,8 (m, 8H) 8,1 (d, 1H) 10,3 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 123: ácido (S)-2-(4'-[[5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



- Etapa 1: A éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (0,5 g, 2,27 mmol) se le añadieron 15 ml de clorobenceno, 0,27 g (3,4 mmol) de cloruro de acetilo y 0,63 ml (5,7 mmol) de tetracloruro de titanio.
- 5 Se selló la mezcla en un tubo de presión y se colocó el tubo en un baño de aceite a 95°C durante 5 horas, con agitación. Se lavó la mezcla de reacción con HCl 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La retirada de los disolventes dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 0,33 g (rendimiento del 59%) de éster etílico del ácido 5-acetil-4-hidroxi-3-metil-
- 10 benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

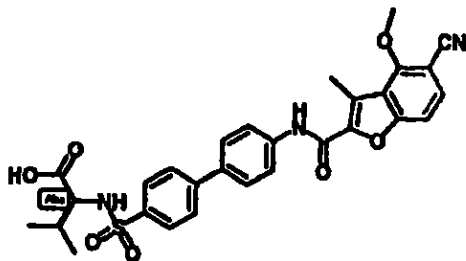
- Etapa 2: A 100 mg de éster etílico del ácido 5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de THF y 3 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y se disolvió
- 15 el residuo en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. Se secó el producto sólido al vacío para dar 82 mg (rendimiento del 92%) de ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico.

- Etapa 3: A 70 mg (0,3 mmol) de éster etílico del ácido 5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 115 mg (2 eq.) de EDCI, 109 mg (1 eq.) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico y 2 ml de DMF. Se agitó la mezcla a 65°C durante una noche. La
- 20 mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con diclorometano. La solución orgánica se lavó con HCl 2 N y agua. La retirada de los disolventes al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en
- 25 gel de sílice para dar 20 mg (rendimiento del 10%) de éster metílico del ácido

(S)-2-{4'-[(5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (15 mg) se le añadieron 0,5 ml de THF y 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se retiraron los disolventes al vacío y se añadió 2 ml de agua. Se acidificó la solución acuosa y se recogió el sólido resultante por filtración para dar 7 mg de ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,3 (d, J=9,1 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (dd, J=9,1, 3,8 Hz, 2H) 10,5 (s, 1H) 13,7 (s, 1H).

Ejemplo 124: ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A 4,4 g (17,7 mmol) de éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 40 ml de tetracloruro de carbono y se enfrió la mezcla con un baño de agua/hielo, mientras se le añadió 1 equivalente de N-yodosuccinimida en pequeñas porciones. Después de agitar a 0°C durante 3 horas, se cargó la mezcla de reacción en una columna y se purificó por cromatografía en columna para dar 2,55 g (rendimiento del 38%) de éster *terc*-butilico del ácido 5-yodo-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

231

Etapa 2: A 748 mg (2 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 5-yodo-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1,42 g (10 mmol) de yodometano, 553 mg (4 mmol) de K_2CO_3 y 10 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera. La retirada del disolvente dio 790 mg (rendimiento del 100%) de éster *terc*-butílico del ácido 5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite marrón claro.

Etapa 3: A éster *terc*-butílico del ácido 5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (490 mg, 1.26 mmol) se le añadieron 356 mg (3 mmol) de $Zn(CN)_2$, 140 mg de $Pd(PPh_3)_4$ y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se cargó la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para dar 260 mg (rendimiento del 72%) del éster *terc*-butílico del ácido 5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico deseado, obtenido en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A 150 mg de éster *terc*-butílico del ácido 5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadió 4 ml de TFA/diclorometano (1 1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con hexano/diclorometano. La filtración de la suspensión dio 121 mg (rendimiento del 100%) de ácido 5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

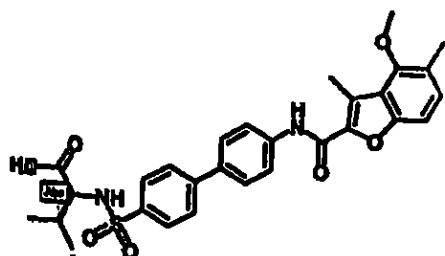
Etapa 5: A 110 mg (0,48 mmol) de ácido 5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 207 mg (1,2 eq.) de éster metílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, BOP (252 mg, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (74 mg, 1,2 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con HCl 2 N y con agua. La concentración de los extractos orgánicos al vacío dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel

234

232

de sílice para dar 89 mg (rendimiento del 32%) de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

- Etapa 6: A 70 mg de éster metílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se les añadieron 1,5 ml de THF y 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiraron los disolventes al vacío y el residuo se disolvió en 5 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. El producto sólido se secó al vacío para dar 42 mg (rendimiento del 61%) de ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,5, 5,9 Hz, 1H) 4,2 (s, 3H) 7,6 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,8 (m, 7H) 8,0 (d, J=8,8 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,1 Hz, 1H) 10,7 (s, 1H).
- 15 **Ejemplo 125: ácido (S)-2-{4'-[(5-dimetil-4-metoxi-benzofuran-3-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico**



- Etapa 1: A 1,24 g (5 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 4-hidroxi-benzofuran-2-carboxílico se le añadieron 9,5 g de metóxido de magnesio/solución de metanol (6-10% en peso) y 25 ml de tolueno. Se calentó a reflujo la mezcla durante 45 minutos. Se retiró por destilación el metanol. Después se añadieron 10 ml adicionales de tolueno para destilación adicional, para asegurar la retirada completa del metanol. Se añadieron 2,4 g de paraformaldehído en pequeñas porciones durante 35 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 130°C durante otros 30 minutos. Se lavó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La retirada de los disolventes dio el

235

producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 440 mg de éster *terc*-butílico del ácido 5-formil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico

Etapa 2: A éster *terc*-butílico del ácido 5-formil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (430 mg, 1,56 mmol) se le añadieron 8 ml de THF y se añadió cianoborohidruro sódico (117 mg, 1,87 mmol) en una porción. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora y después se colocó en un baño de aceite a 65°C durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío y se añadió agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 70 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: A 80 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de yodometano, 80 mg de K₂CO₃ y 1 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera. La retirada del disolvente dio 82 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carboxílico como un sólido amarillo claro.

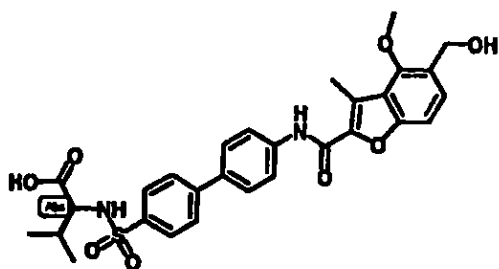
Etapa 4: A 80 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 2 ml de TFA/diclorometano (1:1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con hexano/diclorometano. La filtración de la suspensión dio 55 mg de ácido 4-metoxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido marrón claro.

Etapa 5: A 45 mg (0,2 mmol) de ácido 4-metoxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 124 mg (1,5 eq.) de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, BOP (106 mg, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (31 mg, 1,2 eq.) y 2 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con HCl 2

N y con agua. La retirada del disolvente de la solución orgánica dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 89 mg de éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 6: A 80 mg de éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se les añadieron 2 ml de TFA/diclorometano (1:1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se retiró el disolvente al vacío y se trituró el residuo con acetonitrilo. La filtración de la suspensión dio 64 mg de ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3,5-dimetil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4$, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,3 (s, 3H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 5,8 Hz, 1H) 3,8 (s, 3H) 7,4 (m, 2 H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,5 (s, 1H)

Ejemplo 126: ácido (S)-2-{4'-[(5-hidroximetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1. A 1,24 g (5 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 4-hidroxibenzofuran-2-carboxílico se le añadieron 9,5 g de metóxido de magnesio/solución de metanol (6-10% en peso) y 25 ml de tolueno. Se calentó a reflujo la mezcla durante 45 minutos. Se retiró por destilación el metanol. Después se añadieron 10 ml adicionales de tolueno para destilación adicional, para asegurar la retirada completa del metanol. Se añadieron 2,4 g de

paraformaldehído en pequeñas porciones durante 35 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 130°C durante otros 30 minutos. Se lavó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La retirada de los disolventes dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 440 mg de éster *terc*-butílico del ácido 5-formil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico

Etapa 2: A éster *terc*-butílico del ácido 5-formil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (430 mg, 1,56 mmol) se le añadieron 8 ml de THF, seguido de cianoborohidruro sódico (117 mg, 1,87 mmol) en una porción. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 hora y después se colocó en un baño de aceite a 65°C durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío y se añadió agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna para dar 200 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un semisólido amarillo

Etapa 3: A 190 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 1 ml de yodometano, 200 mg de K₂CO₃ y 3 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera. La retirada del disolvente dio 200 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-5-hidroximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite amarillo claro

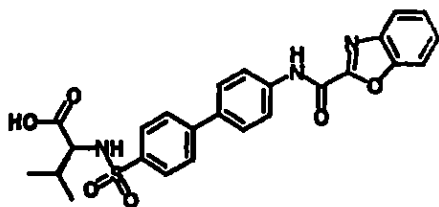
Etapa 4: A 190 mg de éster *terc*-butílico del ácido 4-metoxi-5-hidroximetil-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 4 ml de TFA/diclorometano (1:1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con acetonitrilo. La filtración de la suspensión dio 184 mg de ácido 4-metoxi-3-metil-5-(2,2,2-trifluoro-acetoxi-metil)benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: A 100 mg (0,42 mmol) de ácido 4-metoxi-3-metil-5-(2,2,2-trifluoro-acetoximetil)benzofuran-2-carboxílico se les añadieron 256 mg (1,5 eq.) de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, BOP (185 mg, 1 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (54 mg, 1 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con HCl 2 N y con agua. La retirada del disolvente de la solución orgánica dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 89 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-hidroximetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 6: A 81 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-{4'-[(5-hidroximetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se les añadieron 2 ml de TFA/diclorometano (1:1) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Cuando se completó la reacción, se retiró el disolvente al vacío y se trituró el residuo con acetonitrilo/agua. La filtración de la suspensión dio una mezcla de ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3-metil-5-(2,2,2-trifluoro-acetoximetil)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico y ácido (S)-2-{4'-[(5-hidroximetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico. A la mezcla se le añadieron 1 ml de THF y 2 ml de solución de LiOH (3,6 g LiOH/50 ml MeOH/50 ml H₂O). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los disolventes al vacío y el residuo se disolvió en 3 ml de agua. Se acidificó la solución y se filtró la suspensión resultante. El producto sólido se secó al vacío para dar 68 mg de ácido (S)-2-{4'-[(5-hidroximetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,1, 6,1 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 4,6 (d, J=5,3 Hz, 2H) 5,2 (t, J=5,6 Hz, 1H) 7,5 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,6 (d, J=8,6 Hz, 1H) 7,8 (d,

J=8,8 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, J=9,1 Hz, 2H) 8,1 (d, J=9,1 Hz, 1H) 10,5 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 127: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



5

Etapa 1: A 2-aminofenol (437 mg, 4 mmol) se le añadió trietoxiacetato de etilo (3,5 g, 4 eq.). Se agitó la mezcla a 110°C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se trituró con hexano. La filtración dio 516 mg de éster etílico del ácido benzooxazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

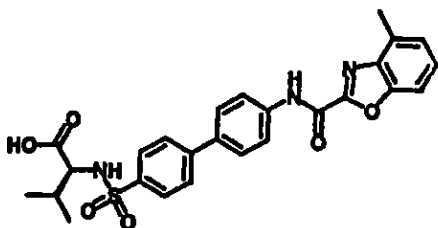
10 Etapa 2: A éster etílico del ácido benzooxazol-2-carboxílico (437 mg, 4 mmol) se le añadieron 2 ml de THF y 4 ml de solución de NaOH (2 N en MeOH). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la suspensión y se secó el sólido al vacío para dar 160 mg de sal sódica del ácido benzooxazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino.

15 Etapa 3: A sal sódica del ácido benzooxazol-2-carboxílico (161 mg, 1 mmol) se le añadieron éster *terc*-butilico del ácido (S)-2-{4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (405 mg, 1 eq.), BOP (550 mg, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (155 mg, 1,2 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 126 mg de éster *terc*-butilico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 4: A éster *terc*-butilico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se le añadieron 4 ml de

TFA/CH₂Cl₂ (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 90 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,6, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (m, 6H) 8,0 (m, 2H) 8,1 (m, 3H) 11,4 (s, 1H).

Ejemplo 128: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



10 Etapa 1: A 2-amino-3-metilfenol (1 g, 8,1 mmol) se le añadió trietoxiacetato de etilo (5,4 g, 3 eq.) Se agitó la mezcla a 110°C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se trituró con hexano. La filtración dio 1,36 g de éster etílico del ácido 4-metil-benzooxazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

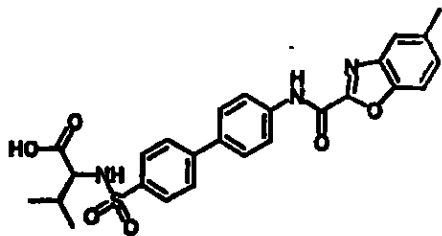
15 Etapa 2: A éster etílico del ácido 4-metil-benzooxazol-2-carboxílico (140 mg) se le añadieron 2 ml de THF y 0,93 ml (2 eq.) de solución de NaOH (2 N en MeOH). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la suspensión y se secó el sólido al vacío para dar 200 mg (100%) de sal sódica del ácido 4-metil-benzooxazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino.

20 Etapa 3: A sal sódica del ácido 4-metil-benzooxazol-2-carboxílico (180 mg, 0,93 mmol) se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-{4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (450 mg, 1,2 eq.), BOP (490 mg, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (144 mg, 1,2 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la
25 mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente al vacío dio el producto en

bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 158 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico (135 mg) se le añadieron 4 ml de TFA/CH₂Cl₂ (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 140 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,4 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,7 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,8 (m, 6H) 8,1 (t, J=8,8 Hz, 3H) 11,3 (s, 1H)

Ejemplo 129: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



15

Etapa 1: A 2-amino-4-metilfenol (1 g, 8,1 mmol) se le añadió trietoxiacetato de etilo (5,4 g, 3 eq.). Se agitó la mezcla a 110°C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se trituró con hexano. La filtración dio 850 mg (91%) de éster etílico del ácido 5-metil-benzooxazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

20

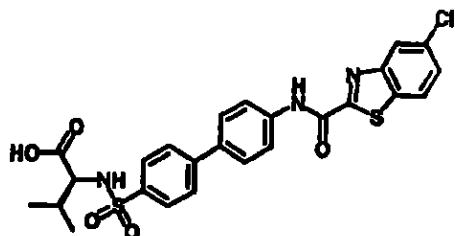
Etapa 2: A éster etílico del ácido 5-metil-benzooxazol-2-carboxílico (170 mg) se le añadieron 2 ml de THF y 0,83 ml (2 eq.) de solución de NaOH (2 N en MeOH). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la suspensión y se secó el sólido al vacío para dar 144 mg de sal sódica del ácido 5-metil-benzooxazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino.

25

Etapa 3: A sal sódica del ácido 5-metil-benzoxazol-2-carboxílico (130 mg, 0,83 mmol) se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (400 mg, 1,2 eq.), BOP (430 mg, 1,2 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (126 mg, 1,2 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la
 5 mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 60 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-benzoxazol-2-
 10 carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-benzoxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico (30 mg) se le añadieron 2 ml de TFA/CH₂Cl₂ (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el
 15 residuo con éter. La filtración dio 14 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-benzoxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76-0,93 (m, 6H) 1,84-2,07 (m, 6H) 3,56 (dd, 1H) 7,70-7,95 (m, 8H) 7,98-8,14 (m, 3H) 11,32-11,41 (m, 1H).

20 **Ejemplo 130:** ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-cloro-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



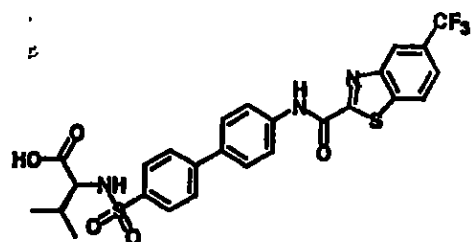
Etapa 1. A 2-amino-4-cloro-benzenotiol (1 g) se le añadió trietoxiacetato de etilo (3 eq.). Se agitó la mezcla a 110°C durante una noche. Se enfrió la
 25 mezcla de reacción y se trituró con hexano. La filtración dio 392 mg de éster etílico del ácido 5-cloro-benzotiazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: A éster etílico del ácido 5-cloro-benzotiazol-2-carboxílico (200 mg, 0,83 mmol) se le añadieron 3 ml de THF y 0,83 ml (2 eq.) de solución de NaOH (2 N en MeOH). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la suspensión y se secó el sólido al vacío para dar
5 170 mg de sal sódica del ácido 5-cloro-benzotiazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 3: A sal sódica del ácido 5-cloro-benzotiazol-2-carboxílico (150 mg, 0,64 mmol) se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (310 mg, 1,2 eq.), BOP (340 mg, 1,2
10 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (99 mg, 1,2 eq.) y 4 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera y agua. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de
15 sílice para dar 136 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-cloro-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4. A éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-cloro-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico (30 mg) se le
20 añadieron 3 ml de TFA/CH₂Cl₂ (1:1). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituró el residuo con éter. La filtración dio 105 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-cloro-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79-0,88 (m, 6H) 1,85-
25 2,07 (m, 1H) 3,56 (dd, 1H) 7,70 (dd, 1H) 7,76-7,94 (m, 6H) 8,03-8,12 (m, 3H) 8,26 (d, 1H) 8,35 (d, 1H) 11,36-11,40 (m, 1H).

Ejemplo 131: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-trifluorometil-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



Etapa 1: A 2-amino-4-trifluorometil-bencenotiol (0,7 g) se le añadió trietoxiacetato de etilo (3 eq.). Se agitó la mezcla a 110°C durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se trituroó con hexano. La filtración dio 460 mg de éster etílico del ácido 5-trifluorometil-benzotiazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanco.

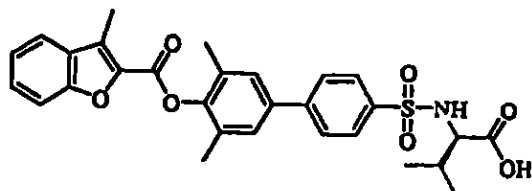
Etapa 2. A éster etílico del ácido 5-trifluorometil-benzotiazol-2-carboxílico (200 mg, 0,73 mmol) se le añadieron 3 ml de THF y 0,73 ml (2 eq.) de solución de NaOH (2 N en MeOH). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la suspensión y se secó el sólido al vacío para dar 270 mg de sal sódica del ácido 5-trifluorometil-benzotiazol-2-carboxílico en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 3. A sal sódica del ácido 5-trifluorometil-benzotiazol-2-carboxílico (260 mg, 0,97 mmol) se le añadieron éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (469 mg, 1,2 eq.), BOP (515 mg, 1,2 eq.) y 5 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua. La retirada del disolvente dio el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar 230 mg de éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-trifluorometil-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco.

Etapa 4: A éster *terc*-butílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-trifluorometil-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico (210 mg) se le añadieron 3 ml de TFA/CH₂Cl₂ (1:1) Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiraron los disolventes al vacío y se trituroó el residuo con éter. La filtración dio 181 mg de ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-

trifluorometil-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,83 (dd, $J=12,63$, 6,82 Hz, 6H) 1,92-2,00 (m, 1H) 3,56 (dd, $J=9,35$, 6,06 Hz, 1H) 7,80-7,86 (m, 4H) 7,88-7,92 (m, 2H) 7,97 (dd, $J=8,59$, 1,52 Hz, 1H) 8,05-8,07 (m, 1H) 8,09 (d, $J=2,78$ Hz, 1H) 8,49 (s, 1H) 8,57 (d, $J=8,59$ Hz, 1H) 11,41 (s, 1H).

Ejemplo 132: 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico



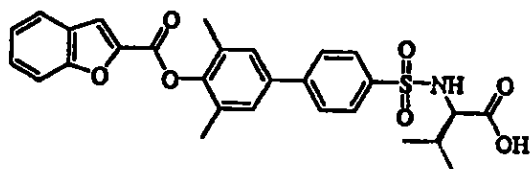
Etapa 1: A ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico (500 mg, 2,84 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano en una atmósfera de argón, se le añadieron 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenol (704 mg, 2,84 mmol, 1 eq.), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (1,17 g, 5,68 mmol, 2 eq.), y 4-(dimetilamino)piridina (173 mg, 1,42 mmol, 0,5 eq.). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Después se diluyó la reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo usando cromatografía ultrarrápida en columna en gel de sílice para proporcionar 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil éster del ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 28%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,3 (s, 12H) 2,2 (s, 6H) 2,7 (s, 3H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (s, 2H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,9 (m, 1H).

Etapa 2: A 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil éster del ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico (310 mg, 0,76 mmol, 1 eq.), se le añadieron en una atmósfera de argón éster *terc*-butílico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico (300 mg, 0,76 mmol, 1 eq., Ejemplo 74, Etapa 2), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (44 mg, 0,0387 mmol, 0,05 eq.) y etilenglicol dimetil éter (10 ml) y se agitó durante 10 minutos.

Después se añadió carbonato potásico (211 mg, 1,53 mmol, 2 eq.) en agua (4 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 16 horas. Después de tratamiento acuoso y extracción con acetato de etilo, la purificación por cromatografía ultrarrápida en columna dio 4'-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 69%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,9 (m, 6H) 1,2 (s, 9H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (s, 6H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (dd, J=9,9, 6,3 Hz, 1H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 1H) 7,6 (s, 2H) 7,6 (t, J=7,7 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,9 (m, 5H) 8,2 (d, J=9,6 Hz, 1H).

Etapa 3: A 4'-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico en diclorometano (6 ml) se le añadió TFA (3 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de tratamiento, se obtuvo 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,2 (s, 6H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (s, 2H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,9 (m, 5H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 133: 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-benzofuran-2-carboxílico



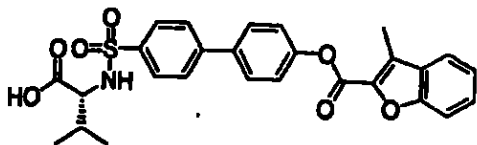
Etapa 1: El acoplamiento de ácido benzofuran-2-carboxílico con 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenol para obtener 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil éster del ácido benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 132, Etapa 1, para proporcionar 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)fenil éster del ácido benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400

MHz, DMSO- d_6) d ppm 1,3 (s, 12H) 2,2 (s, 6H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (s, 2H) 7,6 (m, 1H) 7,8 (dd, $J=8,3, 0,8$ Hz, 1H) 7,9 (m, 1H) 8,1 (d, $J=1,0$ Hz, 1H).

Etapa 2: El acoplamiento de 2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil éster del ácido benzofuran-2-carboxílico con éster *tert*-butilico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico para
 5 obtener 4'-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 132, Etapa 2, para proporcionar 4'-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-benzofuran-2-carboxílico
 10 con un rendimiento del 81%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) d ppm 0,9 (m, 6H) 1,2 (s, 3H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (s, 6H) 3,5 (dd, $J=9,7, 6,4$ Hz, 1H) 7,4 (t, $J=7,6$ Hz, 1H) 7,6 (s, 2H) 7,6 (m, 1H) 7,9 (m, 6H) 8,2 (t, $J=4,8$ Hz, 2H).

Etapa 3: La desprotección del 4'-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-benzofuran-2-carboxílico
 15 para proporcionar 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 132, Etapa 3, con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) d ppm 0,8 (dd, $J=12,4, 6,8$ Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,2 (s, 6H) 3,6 (dd, $J=9,3, 5,8$ Hz, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 3H) 7,9 (m, 6H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 8,2 (s, 1H) 12,6
 20 (s, 1H).

Ejemplo 134: 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico



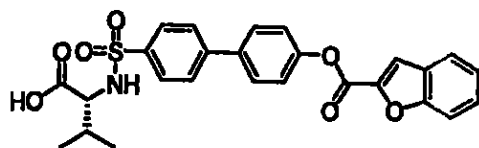
Etapa 1: El acoplamiento de éster *tert*-butilico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico (Ejemplo 74, Etapa 2) con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol se hizo de acuerdo con el Ejemplo 132, Etapa 2, para proporcionar éster *tert*-butilico del ácido D-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) d ppm 0,8 (dd, $J=8,2, 6,9$ Hz, 6H) 1,2 (s, 9H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd,

J=9,6, 6,3 Hz, 1H) 6,9 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,5 (m, J=8,8 Hz, 2H) 7,8 (d, J=2,3 Hz, 4H) 8,1 (d, J=9,9 Hz, 1H) 9,7 (s, 1H),

Etapa 2: Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido D-2-(4'-hidroxibifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (305 mg, 0,75 mmol, 1 eq.), ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico (131 mg, 0,74 mmol, 1 eq.), 4-(dimetilamino)piridina (95 mg, 0,77 mmol, 1 eq.) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 240 mg, 1,17 mmol, 1,6 eq.) en 5 ml de diclorometano en una atmósfera de nitrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de tratamiento acuoso y extracción con acetato de etilo, una cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano al 10%) proporcionó 4'-(1-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (300 mg) con un rendimiento del 71%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,9 (d, J=7,1 Hz, 3H) 1,0 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,2 (s, 9H) 2,1 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,7 (dd, J=10,0, 4,4 Hz, 1H) 5,1 (d, J=9,9 Hz, 1H) 7,4 (m, 3H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (t, J=8,0 Hz, 1H) 7,7 (m, 3H) 7,9 (d, J=8,3 Hz, 2H).

Etapa 3: La desprotección del 4'-(1-*terc*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico se hizo de acuerdo con el Ejemplo 132, Etapa 3. Después de 1 hora de reacción, se retiró el disolvente y se extrajo adicionalmente el producto con tolueno. El sólido obtenido de este modo se disolvió en una cantidad mínima de acetonitrilo. Se añadió a la mezcla aproximadamente la misma cantidad de agua. Se congeló la mezcla en un baño de hielo seco-acetona y se sometió a retirada del disolvente de liofilización para dar 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,1, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,2, 5,9 Hz, 1H) 7,4 (t, J=7,6 Hz, 1H) 7,5 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,6 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,9 (m, 7H) 8,1 (d, J=9,3 Hz, 1H).

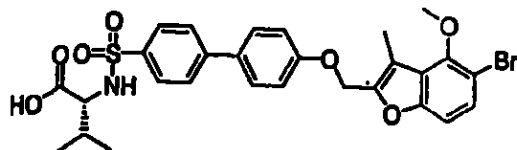
Ejemplo 135: 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido D-benzofuran-2-carboxílico



- Etapa 1: A ácido benzofuran-2-carboxílico (0,401 g, 2,47 mmol, 1 eq.) disuelto en diclorometano seco (50 ml) se le añadió dicitclohexilcarbodiimida (1,019 g, 4,94 mmol, 2 eq) y se agitó la mezcla en una atmósfera de nitrógeno
- 5 durante 15 minutos. Después se introdujo a la mezcla de reacción éster *tert*-butílico del ácido 2-(4'-hidroxí-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (1,0 g, 2,47 mmol, 1 eq, Ejemplo 134, Etapa1), seguido de la adición de 4-(dimetilamino)-piridina (0,050 g, 0,41 mmol). Se dejó agitando la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluyó la mezcla de
- 10 reacción con diclorometano, se lavó con agua y con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, y se concentró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 20%, para producir 325 mg de 4'-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoyl)bifenil-4-il
- 15 éster del ácido benzofuran-2-carboxílico con un rendimiento del 31%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,87 (d, $J=6,82$ Hz, 3H) 1,03 (d, $J=6,82$ Hz, 3H) 1,21 (s, 9H) 2,07 (m, 1H) 3,68 (dd, $J=9,85$, 4,55 Hz, 1H) 5,15 (d, $J=9,85$ Hz, 1H) 7,37 (m, 3H) 7,53 (t, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,66 (m, 5H) 7,77 (m, 2H) 7,92 (d, $J=8,34$ Hz, 2H).
- 20 Etapa 2: El 4'-(1-*tert*-butoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoyl)bifenil-4-il éster del ácido benzofuran-2-carboxílico (325 mg) proporcionó 214 mg de 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoyl)bifenil-4-il éster del ácido benzofuran-2-carboxílico (rendimiento del 76%), de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 132, Etapa 3, después de cromatografía en columna, eluyendo con
- 25 metanol/acetato de etilo al 5-20% ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,80 (d, $J=6,57$ Hz, 3H) 0,87 (d, $J=6,82$ Hz, 3H) 2,04 (m, 1H) 3,24 (m, 1H) 7,43 (t, $J=7,58$ Hz, 1H) 7,49 (d, $J=8,84$ Hz, 2H) 7,60 (t, $J=7,96$ Hz, 1H) 7,70 (d, $J=9,85$ Hz, 1H) 7,85 (m, 7H) 8,08 (s, 1H)

250

Ejemplo 136: ácido D-2-[4'-(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



Etapa 1: Una solución de ácido 5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carboxílico (286 mg, 1,0 mmol, 1 eq, Ejemplo 119, Etapa 3) en 5 ml de THF bajo una atmósfera de nitrógeno, se colocó en un baño de agua. A esta solución se le añadieron gota a gota 1,4 ml de BH_3 THF (1,0 M en THF, 1,4 mmol, 1,4 eq.). Después de 24 horas se inactivó la mezcla de reacción con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, carbonato sódico saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar (5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-il)metanol (220 mg) con un rendimiento del 81%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,4 (s, 3H) 3,9 (s, 3H) 4,7 (s, 2H) 7,1 (d, $J=8,6$ Hz, 1H) 7,4 (d, $J=8,8$ Hz, 1H).

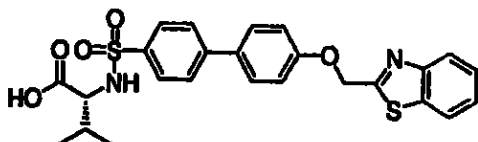
Etapa 2: A una solución de (5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-il)metanol en 7 ml de diclorometano se le añadieron 0,5 ml de cloruro de tionilo a temperatura ambiente. Después de 2 horas se concentró la reacción al vacío, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 216 mg (92%) de 5-bromo-2-clorometil-4-metoxi-3-metil-benzofurano. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,4 (s, 3H) 3,9 (s, 3H) 4,7 (s, 2H) 7,1 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 7,4 (d, $J=8,6$ Hz, 1H).

Etapa 3: Una mezcla de éster metílico del ácido D-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (155 mg, 0,43 mmol, 1 eq), 5-bromo-2-clorometil-4-metoxi-3-metil-benzofurano (120 mg, 0,42 mmol, 1 eq.) y K_2CO_3 (137 mg, 0,99 mmol, 2,4 eq.) en 8 ml de DMF, se calentó a 90°C durante 18 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 20%, se obtuvo éster metílico del ácido D-2-[4'-(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-

butírico (102 mg) con un rendimiento del 40%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,9 (dd, $J=31,8$, 6,8 Hz, 6H) 2,1 (m, 1H) 2,5 (s, 3H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, $J=10,2$, 5,2 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 5,1 (d, $J=10,1$ Hz, 1H) 5,2 (s, 2H) 7,1 (dd, $J=12,6$, 8,8 Hz, 3H) 7,4 (d, $J=8,6$ Hz, 1H) 7,6 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,7 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,9 (d, $J=8,6$ Hz, 2H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-2-[4'-(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,1$, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,4 (s, 3H) 3,5 (dd, $J=9,2$, 5,9 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 5,3 (s, 2H) 7,2 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,4 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 7,5 (d, $J=8,8$ Hz, 1H) 7,7 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 7,8 (d, $J=3,0$ Hz, 4H) 8,0 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).

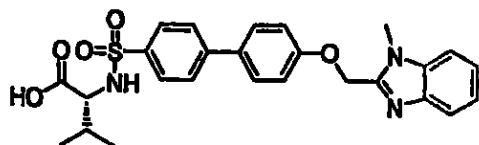
Ejemplo 137: ácido D-2-[4'-(benzotiazol-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



Etapa 1: La alquilación de 2-bromometil-benzotiazol con éster metílico del ácido D-2-(4'-hidroxibifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 136, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzotiazol-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico con un rendimiento del 20%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=15,0$, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,6 (dd, $J=9,5$, 7,2 Hz, 1H) 5,7 (s, 2H) 7,2 (m, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (m, 4H) 7,8 (m, 2H) 8,0 (d, $J=7,3$ Hz, 1H) 8,1 (d, $J=7,8$ Hz, 1H) 8,3 (d, $J=9,6$ Hz, 1H).

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzotiazol-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,4$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, $J=9,3$, 5,8 Hz, 1H) 5,7 (s, 2H) 7,2 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,8 (d, $J=2,3$ Hz, 4H) 8,0 (dd, $J=9,1$, 4,5 Hz, 2H) 8,1 (d, $J=8,6$ Hz, 1H)

Ejemplo 138: ácido D-3-metil-2-[4'-(1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico



Etapa 1: A 432 mg de 1-metil-1H-benzimidazol-2-carbaldehído (2,7 mmol, 1 eq.) disueltos en una mezcla de THF (10 ml) y metanol (10 ml), se les añadieron 340 mg de borohidruro sódico (9,0 mmol, 3,33 eq.) en varias porciones. Después de 12 horas se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-metanol con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,8 (s, 3H) 4,7 (d, J=5,6 Hz, 2H) 5,6 (t, J=5,7 Hz, 1H) 7,2 (m, 1H) 7,2 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H).

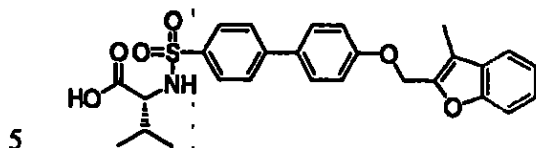
Etapa 2: La conversión de (1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-metanol en 2-clorometil-1-metil-1H-benzimidazol se realizó de acuerdo con el Ejemplo 136, Etapa 2, con un rendimiento del 48%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,9 (s, 3H) 4,9 (s, 2H) 7,3 (m, 3H) 7,8 (m, 1H).

Etapa 3: La alquilación de 2-clorometil-1-metil-1H-benzimidazol con éster metílico del ácido D-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 136, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido D-3-metil-2-[4'-(1-metil-1H-benzimidazol-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico con un rendimiento del 28%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=15,4, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,3 (s, 3H) 3,6 (dd, J=9,5, 7,2 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 5,5 (s, 2H) 7,3 (m, 4H) 7,6 (d, J=7,1 Hz, 1H) 7,7 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,7 (m, 4H) 7,8 (m, 2H) 8,3 (d, J=9,6 Hz, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-3-metil-2-[4'-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=11,9, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, J=9,3,

6,1 Hz, 1H) 4,0 (s, 3H) 5,7 (s, 2H) 7,3 (d, J=9,1 Hz, 2H) 7,5 (m, 2H) 7,8 (m, 8H) 8,1 (d, J=9,1 Hz, 1H).

Ejemplo 139: ácido D-3-metil-2-[4'-(3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico



Etapa 1. Una solución de ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico (2,0 g, 11,4 mmol, 1 eq.) en 60 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno, se colocó en un baño de agua. Después se añadieron gota a gota 30 ml de BH_3 THF (1,0 M en THF, 30 mmol, 2,6 eq.). Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Después se interrumpió la reacción con metanol (10 ml). Se retiró el disolvente al vacío y se sometió el residuo a cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 20% para dar (3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (1,6 g) con un rendimiento del 87%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,2 (s, 3H) 4,5 (d, J=5,8 Hz, 2H) 5,3 (t, J=5,8 Hz, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,5 (m, 1H) 7,6 (m, 1H).

Etapa 2. A una solución de (3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (1,12 g, 6,9 mmol) en 12 ml de diclorometano se le añadió 2,8 ml de cloruro de tionilo. El color de la reacción pasó de un rosa inicial a amarillo pálido. Después de 2 horas se sometió la reacción a tratamiento y se obtuvo 2-clorometil-3-metil-benzofurano con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,3 (s, 3H) 4,7 (s, 2H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H).

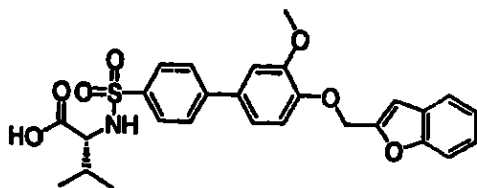
Etapa 3: La alquilación de 2-clorometil-3-metil-benzofurano con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol se realizó de acuerdo con el Ejemplo 136, Etapa 3, para dar 3-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano con un rendimiento del 44%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,3 (s, 12H) 2,3 (s, 3H) 5,2 (s, 2H) 7,0 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,3 (m, 2H) 7,5 (dd, J=21,6, 7,7 Hz, 2H) 7,8 (d, J=8,8 Hz, 2H).

Etapa 4: El acoplamiento de Suzuki de éster metílico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con 3-metil-2-[4-(4,4,5,5-

tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano se realizó de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 3, con un rendimiento del 75%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm (d, $J=6,8$ Hz 6H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 3,5 (d, $J=6,6$ Hz, 1H) 5,1 (s, 2H) 7,0 (m, $J=9,1$ Hz, 2H) 7,1 (m, 1H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 7,6 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,7 (m, 2H)

Etapa 5: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-3-metil-2-[4'-(3-metil-benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,8 (dd, $J=30,3, 6,8$ Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,5 (d, $J=5,3$ Hz, 1H) 5,1 (s, 2H) 7,1 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 7,1 (m, 1H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,5 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,5 (d, $J=9,1$ Hz, 3H) 7,6 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H)

Ejemplo 140: ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)-3'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



15

Etapa 1: A benzofuran-2-carbaldehído (4 g, 27,4 mmol, 1 eq.) se le añadió THF (50 ml) y metanol (50 ml), en una atmósfera de argón, y se enfrió la reacción usando un baño de hielo/sal. Después se añadió borohidruro sódico (3,11 g, 82,1 mmol, 3 eq.) en varias porciones, y se dejó calentar la reacción lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Después de tratamiento, se obtuvo benzofuran-2-il-metanol con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,6 (d, $J=5,8$ Hz, 2H) 5,5 (t, $J=5,9$ Hz, 1H) 6,8 (s, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,6 (m, 2H).

Etapa 2: A una solución de (3-metil-benzofuran-2-il)-metanol (1,12 g, 6,9 mmol) en 12 ml de diclorometano se le añadieron 2,8 ml de cloruro de tionilo. El color de la reacción pasó de un rosa inicial a amarillo pálido. Después de 2 horas se sometió la reacción a tratamiento y se obtuvo 2-clorometil-3-metil-

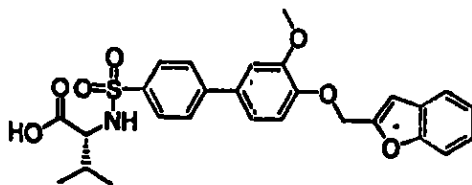
benzofurano con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,3 (s, 3H) 4,7 (s, 2H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,5 (m, 1H) 7,5 (m, 1H).

Etapa 3: La alquilación de 2-clorometil-3-metil-benzofurano con 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol se realizó de acuerdo con el
 5 Ejemplo 136, Etapa 3, para dar 3-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano con un rendimiento del 44%
 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,3 (s, 12H) 2,3 (s, 3H) 5,2 (s, 2H) 7,0 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,3 (m, 2H) 7,5 (dd, $J=21,6, 7,7$ Hz, 2H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H).

Etapa 4: El acoplamiento de Suzuki de éster metílico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con 3-metil-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano se realizó de
 10 acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 3, con un rendimiento del 75%. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm (d, $J=6,8$ Hz 6H) 1,9 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,2 (s, 3H) 3,5 (d, $J=6,6$ Hz, 1H) 5,1 (s, 2H) 7,0 (m, $J=9,1$ Hz, 2H) 7,1 (m, 1H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (m,
 15 1H) 7,4 (m, 1H) 7,5 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 7,6 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,7 (m, 2H).

Etapa 5: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-3-metil-2-[4'-(3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400
 20 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,8 (dd, $J=30,3, 6,8$ Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,2 (s, 3H) 3,5 (d, $J=5,3$ Hz, 1H) 5,1 (s, 2H) 7,1 (d, $J=9,1$ Hz, 2H) 7,1 (m, 1H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,5 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,5 (d, $J=9,1$ Hz, 3H) 7,6 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H).

Ejemplo 140: ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)-3'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



25

Etapa 1: A benzofuran-2-carbaldehído (4 g, 27,4 mmol, 1 eq.) se le añadió THF (50 ml) y metanol (50 ml), en una atmósfera de argón, y se enfrió la reacción usando un baño de hielo/sal. Después se añadió borohidruro sódico

(3,11 g, 82,1 mmol, 3 eq.) en varias porciones, y se dejó calentar la reacción lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Después de tratamiento, se obtuvo benzofuran-2-il-metanol con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,6 (d, $J=5,8$ Hz, 2H) 5,5 (t, $J=5,9$ Hz, 1H) 6,8 (s, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,6 (m, 2H)

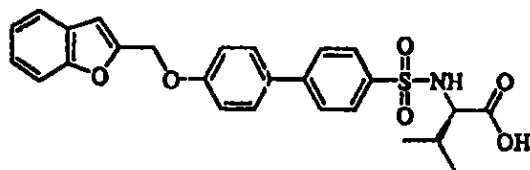
Etapa 2: La alquilación de 2-bromometil-benzofurano con 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol se realizó de acuerdo con el Ejemplo 136, Etapa 3, para dar 2-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano con un rendimiento del 29%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,3 (s, 12H) 3,9 (s, 3H) 5,3 (s, 2H) 6,8 (d, $J=0,8$ Hz, 1H) 7,0 (d, $J=8,1$ Hz, 1H) 7,2 (m, 1H) 7,3 (m, 2H) 7,4 (dd, $J=8,0$, 1,4 Hz, 1H) 7,5 (dd, $J=8,1$, 0,8 Hz, 1H) 7,5 (dd, $J=8,0$, 1,1 Hz, 1H),

Etapa 3: El acoplamiento de Suzuki de éster metílico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con 2-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano se realizó de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)-3'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico con un rendimiento del 53%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=14,1$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,6 (dd, $J=9,2$, 6,9 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 5,3 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,3 (m, 5H) 7,6 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,7 (d, $J=8,6$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,9 (m, 2H) 8,3 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).

Etapa 4: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)-3'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para dar ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)-3'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico con rendimiento cuantitativo ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,1$, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 3,9 (s, 3H) 5,3 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,3 (m, 5H) 7,6 (d, $J=8,3$ Hz, 1H) 7,7 (d, $J=6,3$ Hz, 1H) 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,9 (m, 2H) 8,0 (d, $J=9,3$ Hz, 1H).

Ejemplo 141: ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico

254



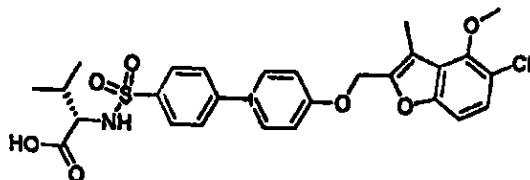
Etapa 1: A benzofuran-2-il-metanol (4,3 g, 29,0 mmol, 1 eq, Ejemplo 140, Etapa 1), se le añadió diclorometano (200 ml) y se enfrió la solución usando un baño de hielo/etanol. Después se añadió tetrabromuro de carbono (10,6 g, 31,9 mmol, 1,1, eq.) y 1,3-bis(difenilfosfino)-propano (6,6 g, 16,0 mmol, 0,55 eq.) en una atmósfera de argón, y después se dejó calentar lentamente la reacción hasta temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo 2-bromometil-benzofurano con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,9 (s, 2H) 7,0 (dd, $J=5,3$, 0,5 Hz, 1H) 7,3 (dd, 1H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 2H).

Etapa 2: A 2-bromometil-benzofurano (1,5 g, 7,1 mmol, 1 eq.) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (1,56 g, 7,1 mmol, 1 eq.), carbonato potásico (1,96 g, 14,2 mmol, 2 eq.) y acetonitrilo (50 ml) en una atmósfera de argón, y se calentó la reacción a 70°C durante 16 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano con un rendimiento del 63%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,3 (s, 12H) 5,3 (s, 2H) 7,1 (m, 3H) 7,3 (m, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (m, 4H)

Etapa 3: El acoplamiento de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-benzofurano con éster *terc*-butilico del ácido D-2-(4-bromobenzenosulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 132, Etapa 2, para proporcionar éster *terc*-butilico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico con un rendimiento del 33%. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=8,3$, 7,1 Hz, 6H) 1,2 (s, 9H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, $J=9,7$, 6,2 Hz, 1H) 5,3 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,2 (d, $J=8,6$ Hz, 2H) 7,3 (m, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (dd, $J=8,2$, 0,6 Hz, 1H) 7,7 (m, 3H) 7,8 (d, $J=3,3$ Hz, 4H) 8,1 (d, $J=9,9$ Hz, 1H).

Etapa 4: A éster *terc*-butílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (126 mg, 0,23 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo (10 ml) en una atmósfera de argón, se le añadió cloruro de cerio heptahidrato (175 mg, 0,47 mmol, 2 eq.) y yoduro de potasio (51 mg, 0,30 mmol, 1,3 eq.) y se calentó la reacción a 70°C durante 16 horas. Después de tratamiento y cromatografía ultrarrápida en columna, se obtuvo ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico con un rendimiento del 25%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,5, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,5 (dd, J=9,2, 5,9 Hz, 1H) 5,3 (s, 2H) 7,1 (s, 1H) 7,2 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,3 (dd, J=8,1, 0,8 Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,6 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,7 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,8 (d, 4H) 8,0 (d, J=9,3 Hz, 1H).

Ejemplo 142: ácido L-2-[4'-(5-cloro-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



Etapa 1: A 0,31 g (1,3 mmol) de ácido 5-cloro-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 116, Etapa 3) en 10 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadió solución 1,0 M de BH₃/THF (1,8 ml, 1,8 mmol, 1,4 eq.). Se agitó la reacción durante una noche y después se extinguió cuidadosamente con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico 1 N y después con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar (5-cloro-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)-metanol como sólido blanco cristalino (0,29 g, rendimiento del 99%).

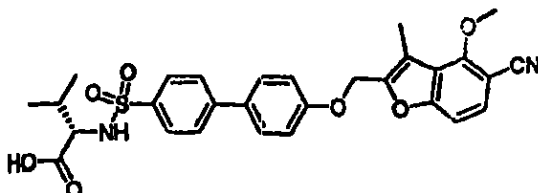
Etapa 2. A una solución a 0°C de (5-cloro-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)-metanol (0,29 g, 1,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió tribromuro de fósforo puro (0,18 ml, 0,52 g, 1,9 mmol, 1,5 eq.) y piridina (3 gotas). Se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante una noche. Se añadió tribromuro de fósforo adicional (0,09 ml, 0,26 g,

0,95 mmol, 0,75 eq.) y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de dos horas, la reacción se interrumpió con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y bicarbonato sódico saturado, seguido por secado sobre sulfato de magnesio, 5 filtración y concentración al vacío para dar 2-bromometil-5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofurano esencialmente puro (0,37 g, rendimiento del 99%).

Etapa 3. A un matraz cargado con éster metílico del ácido L-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (0,49 g, 1,3 mmol, 1,05 eq.) y 2-bromometil-5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofurano (0,37 g, 1,2 mmol, 1 eq.) se le 10 añadió acetona de calidad reactiva (20 ml) y carbonato potásico sólido (0,18 g, 1,2 mmol, 1 eq.). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se retiró la acetona al vacío y se diluyó el residuo con agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua, hidróxido sódico 1 N, y 15 salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto bruto en forma de un sólido tostado. Éste se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20% a 30% de acetato de etilo/hexanos, para dar éster metílico del ácido L-2-[4'-(5-cloro-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico en forma de 20 un sólido blanquecino (0,41 g, 57%).

Etapa 4: A una solución de éster metílico del ácido L-2-[4'-(5-cloro-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (0,41 g, 0,72 mmol) disuelto en metanol/THF 1:1 (10 ml), se le añadieron 7,2 ml de hidróxido sódico 1 N (7,2 mmol, 10 eq.) y se agitó la solución resultante a 25 temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes orgánicos se retiraron en una corriente de nitrógeno, se acidificó la fase acuosa hasta pH ~3 con HCl concentrado, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido L-2-[4'-(5-cloro-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico en forma de un sólido 30 blanquecino (0,32 g, rendimiento del 79%) Espec. Masas: M-H⁺ 556,1, 558,1.

Ejemplo 143: ácido L-2-[4'-(5-ciano-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



Etapa 1: Una suspensión de (5-bromo-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il)-metanol (0,31 g, 1,1 mmol, Ejemplo 136, Etapa 1) y CuCN (0,21 g, 2,3 mmol, 2 eq.) en N-metilpirrolidinona (1,5 ml), se sometió a radiación de microondas a 200°C durante 10 minutos. Se diluyó la reacción con agua y acetato de etilo (10 ml de cada uno) y se filtró. Se separaron las capas y se lavó la fase acuosa con una segunda porción de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se obtuvo el producto bruto por filtración y concentración al vacío. Una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20% a 30% de acetato de etilo/hexanos, dio 2-hidroximetil-4-metoxi-3-metilbenzofuran-5-carbonitrilo puro (0,17 g, rendimiento del 67%).

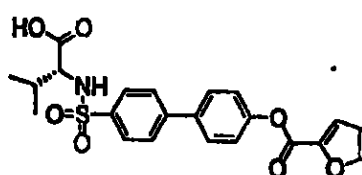
Etapa 2: Una solución de 2-hidroximetil-4-metoxi-3-metilbenzofuran-5-carbonitrilo (0,17 g, 0,76 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió sucesivamente tribromuro de fósforo puro (0,11 ml, 0,32 g, 1,2 mmol, 1,5 eq.) y piridina (2 gotas). Se retiró el baño de hielo y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante una noche con agitación. Después de interrumpir la reacción con hielo, se aisló el producto bruto mediante extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 2-bromometil-4-metoxi-3-metilbenzofuran-5-carbonitrilo (0,20 g, rendimiento del 95%).

Etapa 3: A un vial cargado con éster metílico del ácido L-2-(4'-hidroxibifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (0,28 g, 0,76 mmol, 1,05 eq.) y 2-bromometil-4-metoxi-3-metilbenzofuran-5-carbonitrilo (0,20 g, 0,72 mmol, 1 eq.) se le añadió acetona de calidad reactiva (5 ml) y carbonato de cesio sólido

(0,23 g, 0,72 mmol, 1 eq.). La mezcla se dejó reaccionar durante una noche y se concentró al vacío cuando el análisis por TLC indicó que los materiales de partida se habían consumido. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, hidróxido sódico 1 N, y salmuera, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el éter bruto en forma de un sólido tostado. Éste se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20% a 30% de acetato de etilo/hexanos, seguido de una recristalización a partir de acetato de etilo/hexanos, para dar éster metílico del ácido L-2-[4'-(5-ciano-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco cristalino (0,28 g, rendimiento del 68%).

Etapa 4: A una solución de éster metílico del ácido L-2-[4'-(5-ciano-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (0,16 g, 0,28 mmol) disuelto en metanol/THF 1:1 (5 ml), se le añadió solución de hidróxido sódico 1 N (3 ml, 3,0 mmol, 10 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después se elevó la temperatura hasta 40°C durante 4 horas mientras el disolvente orgánico se retiró en una corriente de nitrógeno y se acidificó el residuo acuoso hasta pH ~3 con HCl concentrado. Después se extrajo con acetato de etilo (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido L-2-[4'-(5-ciano-4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico puro en forma de un sólido blanquecino (0,20 g, rendimiento del 73%) Espec. Masas $M-H^+$ = 547,1

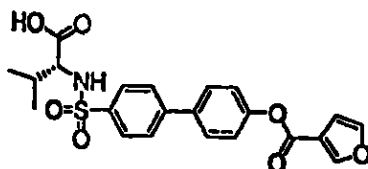
25 **Ejemplo 144: N-([4'-(2-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-D-valina**



De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 134, a partir de cloruro de furan-2-carbonilo se obtuvo N-([4'-(2-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-D-valina.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,82 (d, $J=6,82$ Hz, 3H) 0,85 (d, $J=6,82$ Hz, 3H) 1,96 (m, 1H) 3,57 (dd, $J=9,35, 6,06$ Hz, 1H) 6,83 (dd, $J=3,54, 1,77$ Hz, 1H) 7,42 (d, $J=8,84$ Hz, 2H) 7,61 (dd, $J=3,66, 0,88$ Hz, 1H) 7,86 (m, 6H) 8,09 (d, $J=9,35$ Hz, 1H) 8,13 (dd, $J=1,77, 0,76$ Hz, 1H).

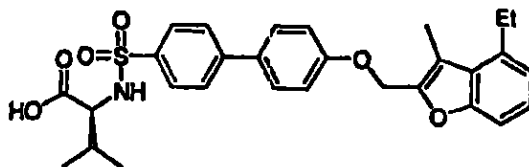
5 **Ejemplo 145: N-([4'-(3-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-D-valina**



De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 134, a partir de cloruro de furan-3-carbonilo se obtuvo N-([4'-(3-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-D-valina.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,82 (d, $J=6,82$ Hz, 3H) 0,88 (d, $J=6,82$ Hz, 3H) 1,96 (m, 1H) 3,59 (d, $J=5,56$ Hz, 1H) 6,81 (s, 1H) 7,23 (d, $J=8,84$ Hz, 2H) 7,59 (d, $J=2,02$ Hz, 1H) 7,66 (d, $J=8,84$ Hz, 2H) 7,70 (d, $J=8,84$ Hz, 2H) 7,83 (d, $J=8,59$ Hz, 2H) 8,30 (d, $J=0,76$ Hz, 1H).

Ejemplo 146: ácido L-2-[4'-(4-etil-3-metilbenzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



15

Etapa 1: A éster etílico del ácido 3-metil-4-etil-benzofuran-2-carboxílico (0,795 g, 3,43 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriado a 0°C , se le añadió gota a gota hidruro de diisopropilaluminio (13,7 ml de una solución 1,0 M en tolueno). Después de agitar durante 1 hora, se añadió metanol (10 ml), seguido de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (10, ml). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se redujeron a sequedad y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en gradiente en gel de sílice (hexanos/acetato de

20

etilo 10:1-3:1), lo que dio 0,6124 g (94%) de (4-etil-3-metilbenzofuran-2-il)-metanol en forma de un sólido blanco MS (ES) m/z: 190,1 (M^+).

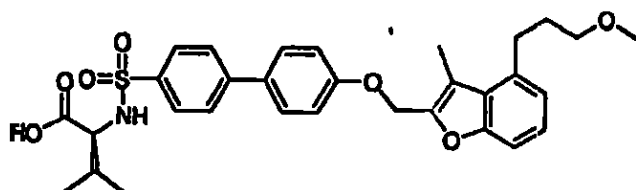
Etapa 2: A una solución de (4-etil-3-metilbenzofuran-2-il)-metanol (77 mg, 0,403 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0°C, se le añadió pirdina (0,1 ml) seguida de tribromuro de fósforo (0,057 ml, 0,604 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de enfriar nuevamente hasta 0°C, la reacción se interrumpió añadiendo trocitos de hielo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y bromuro de sodio acuoso saturado. Se secó la solución sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo a sequedad para proporcionar 83 mg (82%) de 2-bromometil-4-etil-3-metil-benzofurano en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: A una solución de éster metílico del ácido L-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (165 mg, 0,454 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió carbonato de cesio (444 mg, 1,362 mmol). Tras 10 minutos, se añadió gota a gota 2-bromometil-4-etil-3-metil-benzofurano (82 mg, 0,324 mmol) en dimetilformamida (3 ml). Después de 1 hora se añadió agua (30 ml) y se extrajo la solución con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se redujeron a sequedad y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en gradiente en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 20:1-3:1), proporcionando 89 mg (51%) de éster metílico del ácido L-2-[4'-(4-etil-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. MS (ES) m/z: 536,2 ($M+H^+$), 1071,4 ($2M+H$)

Etapa 4: A una solución de éster metílico del ácido L-2-[4'-(4-etil-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (70 mg, 0,131 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml), metanol (4 ml) y agua (2 ml), se le añadió hidróxido de litio (125 mg, 5,23 mmol). Después de agitar durante 2,5 días a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico (5,23 ml, solución 1 N), seguido de acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo a

sequedad. Se recrystalizó el material sólido a partir de una cantidad mínima de isopropanol hirviente, para proporcionar 54 mg (79%) de ácido L-2-[4'-(4-etil-3-metilbenzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. MS (ES) m/z 520,1 (M-H)⁻, 1041,4 (2M-H).

5 **Ejemplo 147: N-[(4'-{[4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]metoxi}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina**



Etapa 1: Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(3-metoxi-prop-1-ínil)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (2,6566 g, 0,00977 mol, Ejemplo 22, Etapa 1),
 10 10% de paladio sobre carbón activado (705 mg) y tetrahidrofurano (60 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 20 horas. Después de filtrar la mezcla a través de celite, se redujo a sequedad la solución resultante, proporcionando 2,46 g (91%) de éster etílico del ácido 4-(3-metoxi-propil)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite claro. MS (ES) m/z: 277,1
 15 (M+H)⁺, 553,3 (2M+H).

Etapa 2: A una solución de éster etílico del ácido 4-(3-metoxi-propil)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (2,213 g, 8,018 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y metanol (9 ml) a temperatura ambiente, se le añadió LiOH 1 N (16,838 ml). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas,
 20 se neutralizó con HCl 1 N y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo a sequedad, proporcionando 1,98 g (98%) de ácido 4-(3-metoxi-propil)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco. MS (ES) m/z: 249,11214 (M+H)⁺, 497,21700 (2M+H).

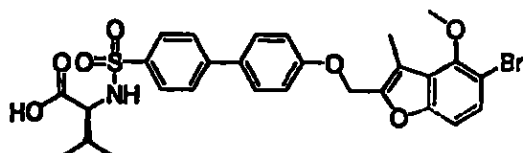
25 Etapa 3: A ácido 4-(3-metoxi-propil)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (0,2354 g, 0,853 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriado a 0°C, se le añadió gota a gota hidruro de diisopropilaluminio (3,41 ml de una solución 1,0 M en tolueno). Después de agitar durante 1 hora, se añadió metanol (5 ml), seguido

de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (5 ml) La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y después se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se redujeron a sequedad, y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en gradiente en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 10:1-3:1), lo que proporcionó 0,192 g (96%) de [4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metanol en forma de un sólido blanco. MS (ES) m/z. 234,1 (M^+).

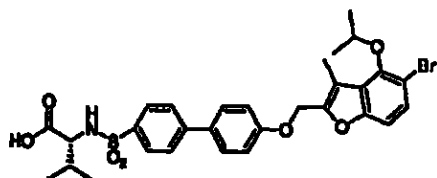
Etapa 4: A una solución de [4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metanol (181 mg, 0,774 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0°C se le añadió piridina (0,1 ml), seguida de tribromuro de fósforo (0,109 ml, 1,16 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la solución durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de volver a enfriar a 0°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de trozos de hielo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y bromuro de sodio acuoso saturado. Se secó la solución sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo a sequedad para dar 188 mg (82%) de 4-(3-metoxipropil)-3-metil-2-bromometil-1-benzofurano, que se empleó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 5: A una solución de éster metílico del ácido L-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (240 mg, 0,66 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (206 mg, 0,633 mmol). Tras 10 minutos, se añadió gota a gota 4-(3-metoxipropil)-3-metil-2-bromometil-1-benzofurano (188 mg, 0,633 mmol) en acetona (5 ml). Después de 1 hora se añadió agua (20 ml) y se extrajo la solución con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se redujeron a sequedad y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en gradiente en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 20:1-3:1), proporcionando 210 mg (57%) de N-[(4'-{[4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metoxi}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo en forma de un sólido blanco. MS (ES) m/z: 580,2 ($M+H$).

- Etapa 6: A una solución de N-([4'-([4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valinato de metilo (192 mg, 0,331 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml), metanol (8 ml) y agua (4 ml), se le añadió hidróxido de litio (317 mg, 13,25 mmol). Después de agitar durante 2,5 días a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico (13,25 ml, solución 1 N), seguido de acetato de etilo (80 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se redujo a sequedad. Se recrystalizó el material sólido a partir de una cantidad mínima de isopropanol en ebullición, para proporcionar 171 mg (91%) de ácido N-([4'-([4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina en forma de un sólido blanco MS (ES) m/z: 564,2 (M-H), 1129,4 (2M-H).
- Ejemplo 148: N-([4'-([5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina**



- De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 136, se obtuvo N-([4'-([5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina a partir de 5-bromo-2-clorometil-4-metoxi-3-metil-benzofurano y de éster metílico del ácido L-2-(4'-hidroxi-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico. p.f. 198-200°C; MS 600,0 (M-H).
- Ejemplo 149: N-([4'-([5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il]-metoxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-D-valina**



- Etapa 1: A 0,50 g (1,7 mmol) de 5-bromo-4-hidroxi-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 119, Etapa 1) en 7 ml de DMF se le añadió 0,51 g (3,75 mmol) de carbonato potásico y 0,48 ml (3 mmol) de 2-bromopropano y

la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró el disolvente al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 0,53 g de 5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo. Rendimiento 100% p.f. 48-50°C, MS 341,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: A 0,58 g (1,7 mmol) de 5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carboxilato de etilo en 15 ml de THF y 15 ml de MeOH se le añadió 8,5 ml de NaOH 1 N y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el disolvente al vacío, se neutralizó el residuo con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 0,46 g de ácido 5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico. Rendimiento 86,8%. p.f. 182-184°C, MS 311,0 (M-H)⁻.

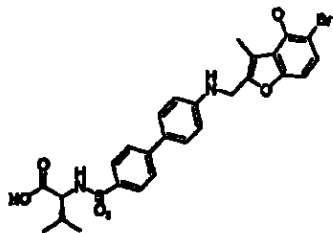
Etapa 3. Una solución de ácido 5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carboxílico (0,43 g, 1,37 mmol) en 25 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se puso en un baño de agua. A esta solución se le añadió gota a gota 2 ml de BH₃ THF (1,0 M en THF, 2,06 mmol, 1,4 eq.). Después de 24 horas, se extinguió la mezcla con agua, se concentró el disolvente al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, carbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 0,33 g de ácido (5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metanol. Rendimiento 80,5%. Espectro atómico: teórico: C: 52,15, H: 5,05, encontrado: C: 52,26, H: 4,80.

Etapa 4: A una solución de (5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metanol (0,3 g, 1 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadió 0,73 ml de cloruro de tionilo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró el disolvente al vacío y se añadió tolueno al residuo para proporcionar 0,33 g de 5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-2-clorometil-1-benzofurano.

Etapa 5: Una mezcla del compuesto de cloro anterior (0,31 g, 1,03 mmol), N-[(4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valinato de metilo (0,37 g, 0,98 mmol) y carbonato potásico (0,34 g, 2,45 mmol) en 20 ml de DMF, se calentó en un baño de aceite (~90°C) durante 18 horas. Se concentró el disolvente al vacío y se extrajo el residuo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 0,61 g de producto bruto. Después de una cromatografía en columna, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1), se obtuvo 0,13 g de N-[(4'-[(5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metoxi]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 20,6% p.f. 154-156°C, MS 661 (M+NH₄)⁺.

Etapa 6: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 136, Etapa 4, 0,11 g de N-[(4'-[(5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metoxi]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valinato de metilo proporcionaron 0,1 g de N-[(4'-[(5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metoxi]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-D-valina. Rendimiento ~100%. p.f. 137-140°C, MS 628 (M-H)⁻.

Ejemplo 150: N-[(4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina



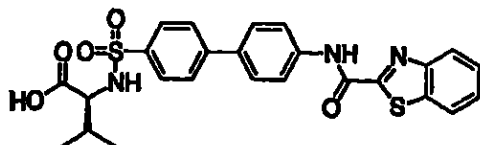
Etapa 1: A una solución de 0,21 g (0,77 mmol) de (5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metanol (Ejemplo 136, Etapa 1) en 6 ml de diclorometano, se le añadió 0,36 g (0,85 mmol, 1,1 eq) de peryodinano de Dess-Martin. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con 15 ml de éter. Se le añadió a la reacción 5 ml de NaOH 1 N y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se diluyó la reacción con éter y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 0,19 g de 5-bromo-4-metoxi-

3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído Rendimiento 90,4% p.f. 81-82°C; MS 268,9 (M+H)⁺.

Etapa 2: A 0,14 g (0,52 mmol) de 5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-carbaldehído y 0,20 g (0,55 mmol) de éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en 8 ml de diclorometano, se le añadió 0,15 g (0,68 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y después se neutralizó con NaOH 1 N hasta pH ~8. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después de una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2.1), se obtuvieron 0,21 g de N-[(4'-{[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo. Rendimiento 66,7%. p.f. 144-146°C; MS 615,2 (M+H)⁺.

Etapa 3: De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 136, Etapa 4, 0,22 g de N-[(4'-{[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato de metilo proporcionaron 0,20 g de N-[(4'-{[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina. Rendimiento 90,9%. p.f. 194-198°C; MS 601,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 151: ácido L-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico

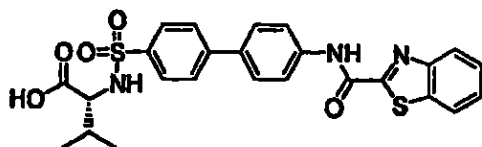


Etapa 1: A un matraz secado en horno se le añadió éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (0,552 g), cloruro de metileno anhidro (10 ml), y *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 eq.). Se enfrió la solución en un baño de hielo antes de la adición de cloruro de 2-benzotiazolcarboxilo (1,0 eq.), preparado de acuerdo con un procedimiento bibliográfico (Romero et al., *J. Med. Chem.* 1993, 37, 999). Se dejó agitando la reacción a 0°C durante 4 horas, después de lo cual se la juzgó completa. Se

añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2×15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida para proporcionar éster metílico del ácido L-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco, con rendimiento cuantitativo

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido L-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, dio el producto final, ácido L-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=13,3, 6,7$ Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,6 (t, $J=6,6$ Hz, 1H) 7,7 (m, 2H) 7,8 (m, 4H) 7,9 (m, 2H) 8,1 (d, $J=8,8$ Hz, 3H) 8,3 (dd, $J=17,9, 7,8$ Hz, 2H) 11,3 (s, 1H) 12,6 (s, 1H)

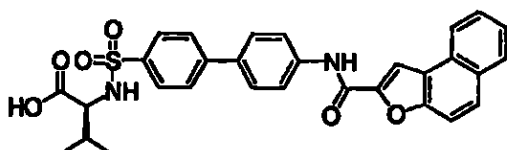
Ejemplo 152: ácido D-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Etapa 1: A un matraz secado en horno se le añadió éster metílico del ácido D-2-{4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (0,552 g), cloruro de metileno anhidro (10 ml), y *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 eq). Se enfrió la solución en un baño de hielo antes de la adición de cloruro de 2-benzotiazolcarboxilo (1,0 eq.). Se dejó agitando la reacción a 0°C durante 4 horas, después de lo cual se la juzgó completa. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2×15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron a presión reducida para proporcionar éster metílico del ácido D-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco, con rendimiento cuantitativo.

Etapa 2: La hidrólisis de éster metílico del ácido D-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, dio ácido D-2-{4'-[(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,6 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 7,7 (m, 2H) 7,9 (m, 6H) 8,1 (m, 3H) 8,3 (m, 2H) 11,3 (s, 1H) 12,6 (s, 1H).

Ejemplo 153: ácido L-3-metil-2-{4'-[(nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



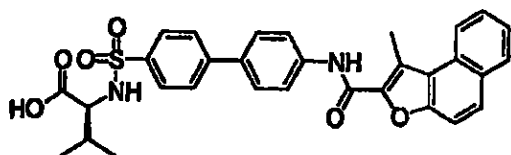
10

Etapa 1: El acoplamiento de ácido nafto[2,1-b]furan-2-carboxílico (Emmont y Livingstone, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3144) con éster *tert*-butílico del ácido L-2-{4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster *tert*-butílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 75%.

Etapa 2: La retirada del grupo *t*-butilo se realizó usando TFA al 40% en cloruro de metileno a temperatura ambiente en 4 horas. El ácido L-3-metil-2-{4'-[(nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se aisló en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 90%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,8 (dd, J=12,9, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,6 (dd, J=9,1, 6,1 Hz, 1H) 7,7 (m, 2H) 8,0 (m, 11H) 8,4 (m, 2H) 10,8 (s, 1H).

Ejemplo 154: ácido L-3-metil-2-{4'-[(1-metil-nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico

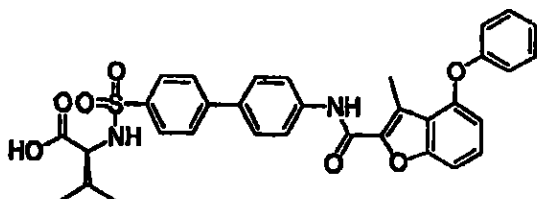
25



Etapa 1: El acoplamiento de ácido 1-metil-nafto[2,1-*b*]furan-2-carboxílico (preparado según Emmont y Livingstone, *J. Chem. Soc.*, 1957, 3144) con éster *terc*-butílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3 El éster *terc*-butílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(1-metil-nafto[2,1-*b*]furan-2-carboxil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: La retirada del grupo *t*-butilo se realizó usando TFA al 40% en cloruro de metileno a temperatura ambiente en 4 horas. El ácido L-3-metil-2-{4'-[(1-metil-nafto[2,1-*b*]furan-2-carboxil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se aisló en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 90%. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,8 (dd, J=13,4, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,1 (s, 3H) 3,6 (d, J=6,1 Hz, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (m, 1H) 7,8 (m, 7H) 8,0 (m, 3H) 8,1 (d, J=8,1 Hz, 1H) 8,5 (d, J=8,1 Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 155: ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carboxil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



Etapa 1: Se preparó éster etílico del ácido 3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carboxílico a partir de ácido fenilbórico y éster etílico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en presencia de acetato de cobre (II) de acuerdo con el procedimiento de Evans et al , *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 2937, con un rendimiento del 50%.

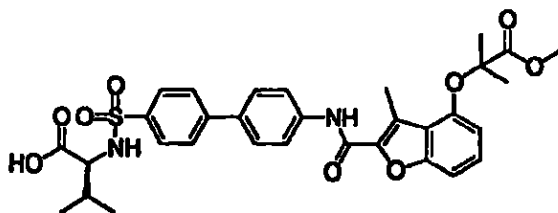
Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 3,

proporcionando ácido 3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 75%

Etapa 3: El acoplamiento del ácido 3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3 El éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco

Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, para dar ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,8 (dd, $J=12,5$, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 2,6 (s, 3H) 3,6 (dd, $J=9,3$, 6,1 Hz, 1H) 6,8 (dd, $J=5,7$, 2,9 Hz, 1H) 7,1 (dd, $J=8,7$, 1,1 Hz, 2H) 7,2 (m, 1H) 7,5 (m, 4H) 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) 8,1 (d, $J=9,3$ Hz, 1H) 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 156: ácido L-2-(4'-{[4-(1-metoxicarbonil-1-metil-etoxi)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: Una solución de 2,6-dihidroxiacetofenona (35,37 g, 0,23 moles), carbonato potásico (51,4 g, 0,37 moles) y bromoacetato de *t*-butilo (28,4 ml, 0,23 moles) en 440 ml de acetona, se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetona, y los licores madre combinados se concentraron al vacío. Se aisló éster *tert*-butilico del ácido (2-acetil-3-hidroxi-fenoxi)-acético en forma de un aceite amarillo viscoso, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: El éster *terc*-butilico del ácido (2-acetil-3-hidroxi-fenoxi)-acético se disolvió en DMF, y se calentó hasta 110-130°C en presencia de carbonato potásico, durante 4 horas. La suspensión resultante se vertió lentamente sobre agua fría. El producto precipitó y se recogió por filtración. Una recrystalización en tolueno dio 34,26 g del éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (rendimiento global del 60%).

Etapa 3: Se preparó éster *terc*-butilico del ácido 4-(1-etilperoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico a partir de éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico de acuerdo con el procedimiento de Bencze et al, *Tetrahedron*, 1970, 26, 5407, en forma de un sólido blanco.

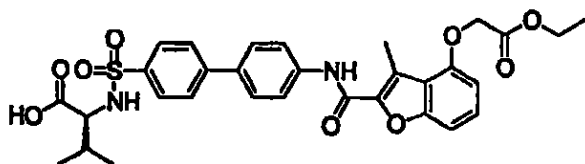
Etapa 4: La retirada del grupo *t*-butilo del éster *terc*-butilico del ácido 4-(1-etilperoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico se realizó usando TFA al 40% en cloruro de metileno a temperatura ambiente en 4 horas. El monoácido, ácido 4-(1-etilperoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico, se aisló en forma de un sólido blanco con un rendimiento total del 40%.

Etapa 5: El acoplamiento del ácido 4-(1-etilperoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con éster *terc*-butilico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster *terc*-butilico del ácido L-2-(4'-{[4-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se obtuvo en forma de un aceite viscoso.

Etapa 6: La retirada del grupo *t*-butilo a partir del éster *terc*-butilico del ácido L-2-(4'-{[4-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2, dio ácido L-2-(4'-{[4-(1-metoxycarbonil-1-metil-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,9

(dd, J=46,6, 6,7 Hz, 6H) 1,7 (s, 6H) 2,1 (m, 1H) 2,9 (s, 3H) 3,8 (s, 3H) 3,8 (dd, J=9,9, 4,5 Hz, 1H) 5,1 (d, J=9,9 Hz, 1H) 6,4 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,1 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,6 (dd, J=29,1, 8,6 Hz, 4H) 7,8 (dc, J=20,5,8,8 Hz, 4H) 8,4 (s, 1H).

Ejemplo 157: ácido L-2-{4'-[(4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



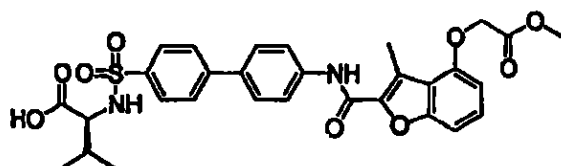
Etapa 1: A un matraz de fondo redondo con una barra de agitación se le añadió éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (1 mmol), 2-bromoacetato de etilo (1,1 eq), carbonato potásico (5 eq), y 10 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y después se vertió lentamente, gota a gota, sobre agua (10 ml), con agitación. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Una filtración y evaporación del disolvente dio éster *terc*-butílico del ácido 4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite viscoso, con un rendimiento del 90%.

Etapa 2: El éster *terc*-butílico del ácido 4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico anterior se disolvió en una solución de TFA al 40%/cloruro de metileno, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La evaporación del disolvente dio ácido 4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo

Etapa 3: El acoplamiento del ácido 4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con éster *terc*-butílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3 El éster *terc*-butílico del ácido L-2-{4'-[(4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se obtuvo en forma de un aceite viscoso.

Etapa 4: La retirada del grupo *t*-butilo a partir del éster *terc*-butilico del ácido L-2-{4'-[(4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2, dio ácido L-2-{4'-[(4-etoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,9 (dd, J=45,0, 6,8 Hz, 6H) 1,3 (t, J=7,1 Hz, 3H) 2,1 (m, 1H) 2,9 (s, 3H) 3,8 (dd, J=9,9, 4,8 Hz, 1H) 4,3 (g, J=7,1 Hz, 2H) 4,7 (s, 2H) 5,5 (d, J=10,1 Hz, 1H) 6,5 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,1 (d, J=7,8 Hz, 1H) 7,3 (m, 1H) 7,5 (dd, J=25,5, 8,6 Hz, 4H) 7,8 (dd, J=24,5, 8,6 Hz, 4H) 8,3 (s, 1H).

Ejemplo 158: ácido L-2-{4'-[(4-metoxicarbonilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



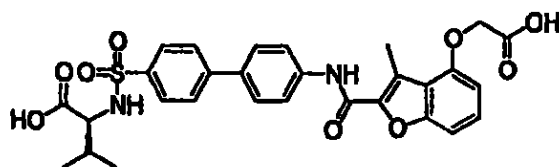
Etapa 1: A un matraz de fondo redondo con una barra de agitación se le añadió éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (1 mmol), 2-bromoacetato de metilo (1,1 eq.), carbonato potásico (5 eq.), y 10 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y después se vertió lentamente, gota a gota, sobre agua (10 ml), con agitación. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Una filtración y evaporación del disolvente dio éster *terc*-butilico del ácido 4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite viscoso, con un rendimiento del 92%.

Etapa 2: El éster *terc*-butilico del ácido 4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico anterior se disolvió en una solución de TFA al 40%/cloruro de metileno, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La evaporación del disolvente dio ácido 4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: El acoplamiento del ácido 4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con éster *terc*-butílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster *terc*-butílico del ácido L-2-{4'-[(4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se obtuvo en forma de un aceite viscoso.

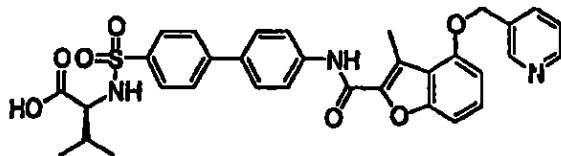
Etapa 4. La retirada del grupo *t*-butilo a partir del éster *terc*-butílico del ácido L-2-{4'-[(4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2, dio ácido L-2-{4'-[(4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,9 (dd, J=45,0, 6,8 Hz, 6H) 2,1 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,8 (m, 4H) 4,7 (s, 2H) 5,5 (d, J=10,1 Hz, 1H) 6,5 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,1 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,3 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=23,9, 8,7 Hz, 4H) 7,8 (m, 4H) 8,3 (s, 1H).

Ejemplo 159: ácido L-2-{4'-[(4-carboximetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



La hidrólisis del ácido L-2-{4'-[(4-metoxicarbonilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico (Ejemplo 158) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 20, Etapa 5, dio ácido L-2-{4'-[(4-carboximetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDO₃D) δ ppm 0,8 (dd, J=23,6, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,6 (d, J=5,8 Hz, 1H) 4,7 (s, 2H) 6,6 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,1 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,3 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,6 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,7 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,8 (m, 4H) 9,9 (s, 1H).

Ejemplo 160: ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico



Etapa 1: A un matraz de fondo redondo con una barra de agitación se le
 5 añadió éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (1 mmol), cloruro de 3-picolilo (1,1 eq.), carbonato potásico (5 eq.), y 10 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y después se vertió lentamente, gota a gota, sobre agua (10 ml), con agitación. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml), salmuera (20 ml) y se
 10 secó sobre sulfato de magnesio. Una filtración y evaporación del disolvente dio éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite viscoso, con un rendimiento del 90%.

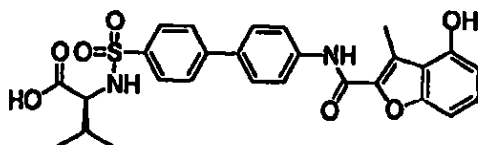
Etapa 2: El éster *terc*-butílico del ácido 3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carboxílico se disolvió en una solución de TFA al
 15 40%/cloruro de metileno, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La evaporación del disolvente dio ácido 3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo

Etapa 3: El acoplamiento del ácido 3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carboxílico con éster *terc*-butílico del ácido L-2-(4'-amino-
 20 bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster *terc*-butílico del ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco.

25 Etapa 4: La retirada del grupo *t*-butilo de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2, dio ácido L-3-metil-2-(4'-[[3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDO₃D) δ ppm 0,9 (dd, J=24,0, 6,8 Hz,

6H) 2,1 (m, 1H) 2,8 (s, 3H) 3,7 (d, J=5,6 Hz, 1H) 5,5 (s, 2H) 6,9 (d, J=8,1 Hz, 1H) 7,3 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,4 (t, J=8,2 Hz, 1H) 7,7 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,7 (d, J=8,6 Hz, 2H) 7,9 (m, 4H) 8,1 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H) 8,7 (d, J=7,8 Hz, 1H) 8,8 (d, J=4,0 Hz, 1H) 9,0 (s, 1H).

5 **Ejemplo 161:** ácido L-2-{4'-[(4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico

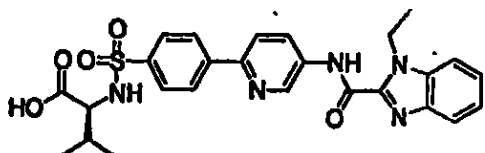


(
Etapa 1: El éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (Ejemplo 156, Etapa 2) se disolvió en una solución de TFA al
10 40%/cloruro de metileno, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se aisló ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico como un polvo blanco mediante evaporación del disolvente.

Etapa 2: El acoplamiento del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con éster *terc*-butílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento
15 descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3 El éster *terc*-butílico del ácido L-2-{4'-[(4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco.

Etapa 3: La retirada del grupo *t*-butilo a partir del éster *terc*-butílico del
20 ácido L-2-{4'-[(4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 El producto final se aisló como un polvo gris. ¹H RMN (400 MHz, CDO₃D) δ ppm 0,8 (dd, J=23,5, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 2,7 (s, 3H) 3,5 (d, J=5,6 Hz, 1H) 6,5 (d, J=7,8 Hz, 1H) 6,9 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,1 (m, 1H) 7,6
25 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,6 (d, J=8,8 Hz, 2H) 7,7 (dd, J=13,8, 8,7 Hz, 4H).

Ejemplo 162: ácido L-2-(4-{5-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico



5

15

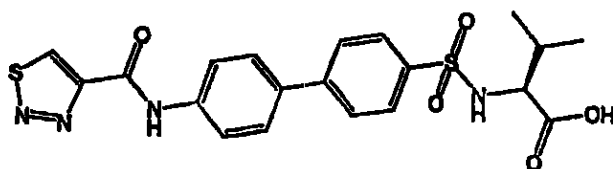
20

25

Etapa 5. La retirada del grupo *t*-butilo a partir del éster *terc*-butilico del ácido

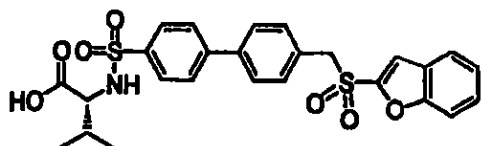
L-2-(4-{5-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó usando 40% de TFA en cloruro de metileno. El ácido L-2-(4-{5-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-carbonil)amino]piridin-2-il}bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico se aisló en forma de un sólido marrón pálido. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0,9 (dd, J=23,7, 6,8 Hz, 6H) 1,5 (t, J=7,2 Hz, 3H) 2,1 (m, 1H) 3,7 (d, J=5,6 Hz, 1H) 4,8 (m, 2H) 5,5 (s, 1H) 7,5 (m, 2H) 7,7 (m, 3H) 7,8 (m, 3H) 7,9 (m, 4H)

Ejemplo 163: N-({4'-[(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-valina



Se preparó N-({4'-[(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-valina a partir de Fmoc-L-Val-resina de Wang y ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico, usando el mismo procedimiento del Ejemplo 4. LCMS MH⁺ (m/z) 461. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,96 ppm (s, 1H), 9,67 ppm (s, 1H), 7,84 ppm (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,68-7,60 ppm (m, 6H), 3,36 ppm (d, 1H J=6,0 Hz), 1,75 ppm (m, 1H), 0,63 ppm (m, 6H).

Ejemplo 164: ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfonil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



Etapa 1: Una mezcla de 2-[1,2,3]tiadiazol-4-il-fenol (241 mg, 1,35 mmol, 1 eq, preparado de acuerdo con M A Abramov, W Dehaen, B. D'hooge, M L. Petrov, S. Smeets, S. Toppet y M. Voets, *Tetrahedron*, 2000, 56, 3933-3940), 2-(4-bromometil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (406 mg, 1,37 mmol, 1 eq.) y carbonato potásico (396 mg, 2,87 mmol, 1,9 eq), se disolvió en

8 ml de acetonitrilo y se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de que la reacción se completara, según el análisis mediante TLC, se filtró la mezcla y se retiró el disolvente al vacío. El material bruto resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano, para dar 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilsulfanil]-benzofurano (198 mg) con un rendimiento del 40%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,3 (s, 12H) 4,1 (s, 2H) 6,6 (d, J=1,0 Hz, 1H) 7,2 (m, 4H) 7,4 (d, J=7,8 Hz, 2H) 7,7 (d, J=8,1 Hz, 2H).

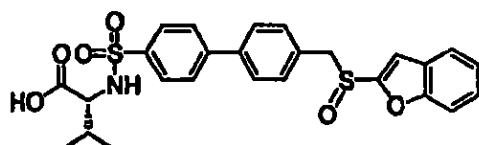
Etapa 2: El acoplamiento de Suzuki entre éster metílico del ácido D-2-(4-bromo-bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico con 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilsulfanil]-benzofurano se realizó de acuerdo con el Ejemplo 38, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfanil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico con un rendimiento del 54%. ¹H RMN (400 MHz, Benceno-d₆) δ ppm 0,7 (d, J=6,8 Hz, 3H) 0,9 (d, J=6,8 Hz, 3H) 1,9 (m, 1H) 3,0 (s, 3H) 4,0 (m, 3H) 5,0 (d, J=10,1 Hz, 1H) 6,6 (d, J=1,0 Hz, 1H) 7,1 (m, 4H) 7,3 (m, 6H) 7,3 (s, 1H) 7,4 (m, 1H).

Etapa 3: Una solución de éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfanil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (75 mg, 0,15 mmol, 1 eq) en 4 ml de THF, se puso en un baño de hielo. Se añadió gota a gota ácido *m*-cloroperoxibenzoico (125 mg de 77%, 0,55 mmol, 3,7 eq) en 3 ml de THF. Tras 10 minutos a 0°C, se retiró el baño de hielo y se dejó transcurrir la reacción durante 12 horas. Después de tratamiento y cromatografía en columna, eluyendo con 20% acetato de etilo/hexano, se obtuvo éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfonil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (56 mg) con un rendimiento del 70%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,9 (dd, J=33,3, 6,8 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, J=10,1, 5,3 Hz, 1H) 4,6 (s, 2H) 5,1 (d, J=10,1 Hz, 1H) 7,4 (m, 4H) 7,5 (m, 3H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (m, 3H) 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2H).

Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfonil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (400 MHz,

DMSO- d_6) d ppm 0,8 (dd, J=12,1, 6,8 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 5,0 (s, 2H) 7,4 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,4 (m, 1H) 7,6 (m, 1H) 7,7 (d, J=1,0 Hz, 1H) 7,7 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,8 (m, 6H) 8,1 (d, J=9,1 Hz, 1H).

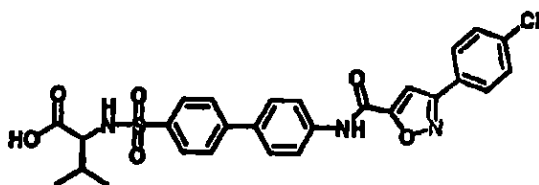
Ejemplo 165: ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfinil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico



Etapa 1: Una solución de éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfinil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (190 mg, 0,37 mmol, 1 eq, preparado de acuerdo con el Ejemplo 164, Etapa 2) en 5 ml de diclorometano, se puso en un baño de hielo. Se añadió gota a gota ácido *m*-cloroperoxibenzoico (88 mg de 77%, 0,39 mmol, 1,05 eq.) en 3 ml de diclorometano. Después de 45 minutos, la reacción se trató lavando con solución saturada de carbonato sódico. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se retiró el disolvente al vacío. El producto bruto se sometió a cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexano, para dar éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfinil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico con un rendimiento del 83%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) d ppm 0,9 (dd, J=33,2, 6,7 Hz, 6H) 2,0 (m, 1H) 3,4 (s, 3H) 3,8 (dd, J=10,1, 5,1 Hz, 1H) 4,5 (m, 2H) 5,1 (d, J=10,1 Hz, 1H) 7,1 (s, 1H) 7,3 (s, 2H) 7,3 (dd, J=8,2, 7,2 Hz, 1H) 7,5 (m, 3H) 7,6 (m, 4H) 7,9 (d, J=8,6 Hz, 2H).

Etapa 2. La hidrólisis del éster metílico del ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-sulfinil-metil)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el Ejemplo 20, Etapa 5, con rendimiento cuantitativo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) d ppm 0,8 (dd, J=12,0, 6,7 Hz, 6H) 1,9 (m, 1H) 3,5 (dd, J=9,3, 6,1 Hz, 1H) 4,7 (m, 2H) 7,4 (m, 3H) 7,5 (m, 2H) 7,7 (d, J=8,3 Hz, 2H) 7,8 (m, 6H) 8,1 (d, J=9,6 Hz, 1H) 12,6 (s, 1H)

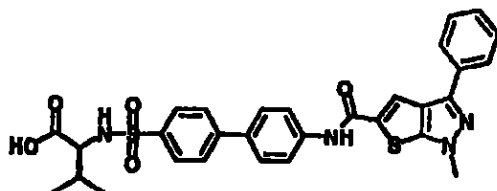
Ejemplo 166: ácido (S)-2-(4'-{[3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: El acoplamiento del ácido 3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-5-carboxílico (disponible en el mercado) con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster metílico del ácido (S)-2-(4'-([3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 70%.

Etapa 2: La hidrólisis del éster metílico del ácido (S)-2-(4'-([3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, produjo ácido (S)-2-(4'-([3-(4-cloro-fenil)-isoxazol-5-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para (M-H)⁻ 553,02; encontrado: 552,36.

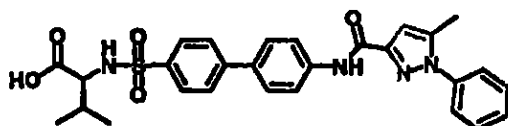
Ejemplo 167: ácido (S)-3-metil-2-(4'-[(1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico



Etapa 1 El acoplamiento del ácido 1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (disponible en el mercado) con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-(4'-[(1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 72%.

Etapa 2: La hidrólisis del éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, produjo ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para (M+H)⁺: 589,71; encontrado. 589,16.

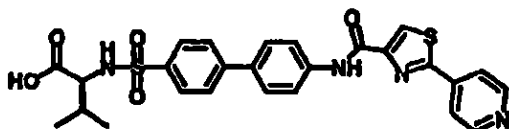
Ejemplo 168: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



Etapa 1: El acoplamiento del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (disponible en el mercado) con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 72%.

Etapa 2 La hidrólisis del éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, produjo ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para [M+H]⁺: 533,62; encontrado: 533,19.

Ejemplo 169: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



25

.....

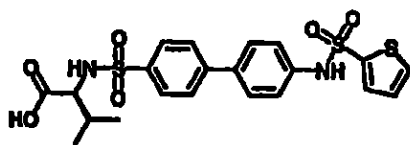
Etapa 1: El acoplamiento del ácido 2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico (disponible en el mercado) con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3. El éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-

5 [(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico se obtuvo en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 79%.

Etapa 2: La hidrólisis del éster metílico del ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, produjo ácido (S)-3-

10 metil-2-{4'-[(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para $[M-H]^+$: 535,64, encontrado: 535,70.

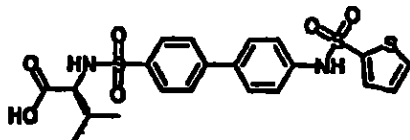
Ejemplo 170: ácido (S)-3-metil-2-[4'-(tiofen-2-sulfonilamino)bifenil-4-sulfonilamino]butírico



15

Se preparó ácido (S)-3-metil-2-[4'-(tiofen-2-sulfonilamino)bifenil-4-sulfonilamino]butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166, usando cloruro de 2-tiofensulfonilo. MS: calculado para $[M+H]^+$: 495,071; encontrado: 495,071.

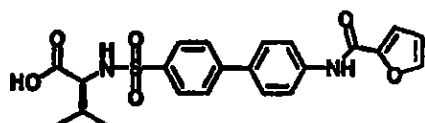
20 **Ejemplo 171:** ácido (R)-3-metil-2-[4'-(tiofen-2-sulfonilamino)bifenil-4-sulfonilamino]butírico



Se preparó ácido (R)-3-metil-2-[4'-(tiofen-2-sulfonilamino)bifenil-4-sulfonilamino]butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166,

usando cloruro de 2-tiofensulfonilo. MS: calculado para $[M-H]^+$: 493,1; encontrado: 493,5.

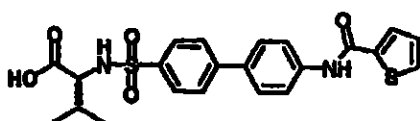
Ejemplo 172: ácido (R)-2-{4'-[(furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



5

Se preparó ácido (R)-2-{4'-[(furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166, usando cloruro de 2-furoilo MS: calculado para $[M-H]^+$: 441,1; encontrado: 441,5.

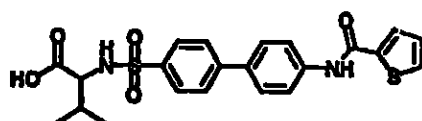
10 **Ejemplo 173:** ácido (R)-3-metil-2-{4'-[(tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



Se preparó ácido (R)-3-metil-2-{4'-[(tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166, usando cloruro de 2-tiofencarbonilo. MS: calculado para $[M-H]^+$: 457,1; encontrado: 457,5.

15

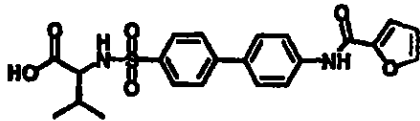
Ejemplo 174: ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico



20

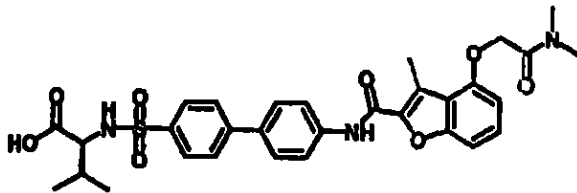
Se preparó ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166, usando cloruro de 2-tiofencarbonilo. MS: calculado para $[M-H]^+$: 457,1; encontrado: 457,5.

Ejemplo 175: ácido (S)-2-{4'-[(furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Se preparó ácido (S)-2-{4'-[(furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 166, usando cloruro de 2-furoilo. MS: calculado para [M-H]⁻: 441,1; encontrado. 441,6.

Ejemplo 176: ácido (S)-2-{4'-[(4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



10

Etapa 1 A un matraz de fondo redondo con una barra de agitación se le añadió éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico (1 mmol), α -bromo-N,N-dimetilacetamida (1,1 eq.), carbonato potásico (5 eq.), y 10 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y después se vertió lentamente, gota a gota, sobre agua (10 ml), con agitación. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Una filtración y evaporación del disolvente dio éster *terc*-butílico del ácido 4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un aceite viscoso, con un rendimiento del 90%.

Etapa 2: El éster *terc*-butílico del ácido 4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico se disolvió en una solución de TFA al 40%/cloruro de metileno, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La evaporación del disolvente dio ácido 4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con rendimiento cuantitativo.

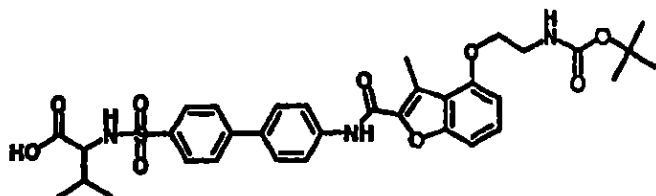
Etapa 3: El acoplamiento del ácido 4-(2-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con éster *terc*-butílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3 El éster *terc*-butílico del ácido

5 (S)-2-{4'-[(4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico se obtuvo en forma de un aceite viscoso

Etapa 4. La retirada del grupo *t*-butilo a partir del éster *terc*-butílico del ácido

10 (S)-2-{4'-[(4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2, dio ácido (S)-2-{4'-[(4-dimetilcarbamoilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para [M+H]⁺: 608,68; encontrado: 608,30.

15 **Ejemplo 177: ácido (S)-2-{4'-[(4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico**



Etapa 1: La preparación del éster etílico del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 176, Etapa 1, usando éster *terc*-butílico del ácido (2-bromoetil)-carbámico, obteniéndose en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 90%

20

Etapa 2: La hidrólisis del éster etílico del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico se realizó de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 20, Etapa 3, para dar ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco

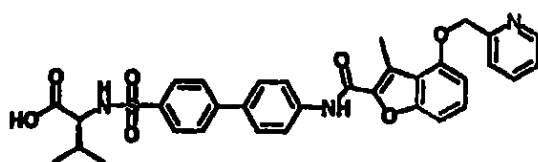
25

Etapa 3: El acoplamiento del ácido 4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3 para dar éster metílico del ácido

5 (S)-2-(4'-{[4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco.

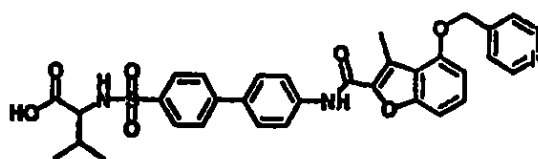
Etapa 4. La hidrólisis del éster metílico del ácido (S)-2-(4'-{[4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico con LiOH de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, produjo ácido (S)-2-(4'-{[4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para (M-H): 664,77; encontrado: 664,61.

15 **Ejemplo 178:** ácido (S)-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico



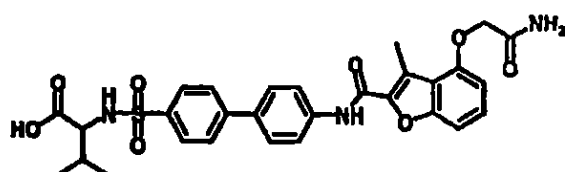
Este compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 160, usando cloruro de 2-picolilo MS: calculado para [M+H]⁺: 614,69; encontrado: 614,22.

20 **Ejemplo 179:** ácido (S)-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico



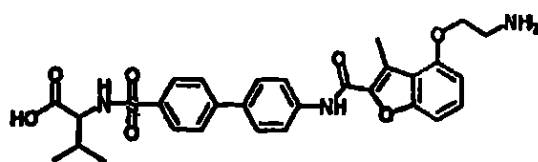
Este compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 160, usando cloruro de 4-picolilo MS: calculado para $[M+H]^+$: 614,69; encontrado: 614,26.

Ejemplo 180: ácido (S)-2-{4'-[4-(4-carbamoylmetoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico



Este compuesto se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 176, usando 2-bromoacetamida MS: calculado para $[M+H]^+$: 580,63; encontrado: 580,32

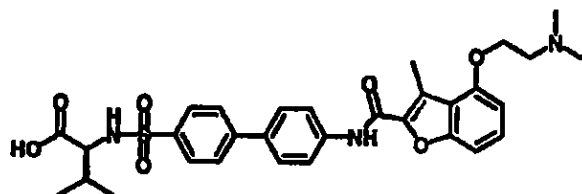
Ejemplo 181: ácido (S)-2-(4'-[4-(2-amino-etoxi)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



El producto del Ejemplo 177, ácido (S)-2-(4'-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-

sulfonilamino)-3-metil-butírico, se trató con solución de TFA al 40%/cloruro de metileno a temperatura ambiente durante 4 horas para producir ácido (S)-2-(4'-[4-(2-amino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido marrón (sal de TFA). MS: calculado para $(M-H)^-$: 564,65; encontrado: 564,51.

Ejemplo 182: ácido (S)-2-(4'-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico



Etapa 1: A una solución de éster *terc*-butilico del ácido 4-hidroxi-3-metilbenzofuran-2-carboxílico disuelto en THF (30 ml/g) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió N,N-dimetiletanolamina y trifetilfosfina, seguido de la
 5 adición gota a gota de diisopropilcarbodiimida. La mezcla resultante se dejó agitando durante una noche. Se aisló el producto bruto concentrando la mezcla de reacción al vacío.

Etapa 2: El éster *terc*-butilico de la Etapa 1 se disolvió en una solución de TFA al 40%/cloruro de metileno, y se agitó a temperatura ambiente durante
 10 4 horas. La evaporación del disolvente dio ácido 4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico en forma de un sólido blanco, con rendimiento cuantitativo.

Etapa 3: El acoplamiento del ácido 4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carboxílico con éster metílico del ácido L-2-(4'-amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico se realizó de acuerdo con el procedimiento
 15 descrito en el Ejemplo 21, Etapa 3, para dar éster metílico del ácido L-2-(4'-{4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco, con un rendimiento del 65%.

Etapa 4: La hidrólisis del éster metílico del ácido L-2-(4'-{4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico de acuerdo con el proceso descrito en el Ejemplo 20, Etapa 5, produjo
 20 ácido L-2-(4'-{4-(2-dimetilamino-etoxi)-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico en forma de un sólido blanco. MS: calculado para $[M+H]^+$: 594,70; encontrado: 594,29.

Ejemplos 183-193:

Etapa 1: A una solución de éster metílico de (4'-amino-bifenil-4-sulfonil)-L-valina (0,055 mmol, 20 mg) y el ácido carboxílico correspondiente (0,75 mmol) en THF, se le añadió diisopropilcarbodiimida (0,1 mmol, 12,6 mg) y se calentó la solución a 60°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se retiró el disolvente. El producto bruto se usó en la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución del producto de la Etapa 1 (0,55 mmol) en agua/metanol (1:1) se le añadió hidróxido de litio (0,15 mmol, 7 mg). La solución resultante se agitó a 50°C durante una noche, y después se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en agua/metanol/DMSO (1,5 ml) y se purificó mediante RP-HPLC semi-preparativa (condiciones de HPLC preparativa Gilson: sistema de HPLC preparativa Gilson. YMC Pro C18, 20 mm × 50 mm de diámetro interno, columna 5 µM; inyección de 2 ml; Disolvente A: TFA al 0,02%/agua; Disolvente B: TFA al 0,02%/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 2 minutos: 95% A; 14 minutos: 10% A; 15 minutos: 10% A, 16 minutos: 95% A; Caudal: 22,5 ml/min; Detección: DAD a 254 nm).

La Tabla 1 muestra los ácidos usados en la Etapa 1 para los Ejemplos 183-193.

TABLA 1

Número de Ejemplo	Ácido usado en la Etapa 1	Tiempo de retención en HPLC ¹	M-H
183	ácido 5-clorobenzofuran-2-carboxílico	2,84	525
184	ácido 5-bromofuroico	2,49	521
185	ácido 7-nitro-1H-indol-carboxílico	2,67	535
186	ácido 2-(4-pindil)-1,3-tiazol-4-carboxílico	2,31	535
187	ácido 5-(2-nitrofenil)-2-furoico	2,70	562
188	ácido 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico	2,77	592
189	ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-carboxílico	2,67	532
190	ácido 4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxílico	2,32	473
191	ácido 1- <i>terc</i> -butil-3-metilpirazol-5-carboxílico	2,66	511
192	ácido 3-clorobenzo[<i>b</i>]tiofen-2-carboxílico	3,07	541

193	ácido 3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico	2,73	566
-----	---	------	-----

LCMS: Espectrómetro de masas (MS) Waters Xterra C18, 2 mm (d.i.) × 50 mm (longitud), columna de 3,5 mm, ajustada a 50°C; Caudal: 1,0 ml/min; Disolvente A: ácido fórmico al 0,02% en agua; Disolvente B: ácido fórmico al 0,02% en acetonitrilo, Gradiente. Tiempo 0: 10% B; 2,5 minutos 90% B; 3 minutos: 90% B; Concentración de la muestra: ~2,0 mM; Volumen de inyección: 5 µl; Detección: DAD a 220 nm, 254 nm.

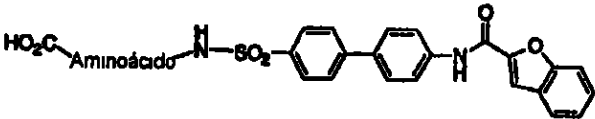
La Tabla 2 muestra el nombre químico de los compuestos producidos en los Ejemplos 183-193.

TABLA 2

Número de Ejemplo	Nombres Químicos
183	N-[(4'-[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
184	N-[(4'-[(5-bromo-1-furoil)amino]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina
185	N-[(4'-[(7-nitro-1H-indol-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
186	N-[(4'-[(2-piridin-4-il-1,3-tiazol-5-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
187	N-[(4'-[(5-(2-nitrofenil)-2-furoil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-L-valina
188	N-[(4'-[(2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
189	N-[(4'-[(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
190	N-[(4'-[(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
191	N-[(4'-[(1-terc-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
192	N-[(4'-[(3-cloro-1-benzotien-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina
193	N-[(4'-[(3-(2-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina

10

Ejemplos 194-247: N-[(4'-[(1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil)-D-alanina WAC-549937



Etapa 1 Se disolvió bifenilo (46,3 g, 0,3 moles) en 500 ml de cloroformo. Se enfrió la solución en un baño de agua/hielo. Se añadió ácido clorosulfónico (19,9 ml, 1 eq) gota a gota durante 30 minutos. Se retiró el baño de hielo/agua y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche.
5 Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el sólido con CHCl_3 para proporcionar 41,2 g de ácido bifenil-4-sulfónico en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: Se mezcló ácido bifenil-4-sulfónico (30 g) con ácido trifluoroacético y se formó una suspensión. Se enfrió la mezcla hasta -5°C . Se añadió ácido nítrico fumante (12,8 ml) gota a gota durante 30 minutos. Se agitó
10 la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. Se retiró el cloroformo al vacío y se recrystalizó el residuo a partir de ácido acético para proporcionar 15 g de ácido 4'-nitro-bifenil-4-sulfónico, obtenido en forma de cristales blancos.

Etapa 3: Se mezcló ácido 4'-nitro-bifenil-4-sulfónico (1,12 g, 4 mmol) con cloruro de estaño (II) (5,2 g, 32 mmol) y 40 ml de THF. Se calentó a reflujo la
15 mezcla durante una noche. Se vertió la mezcla de reacción sobre 80 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se filtró la mezcla y se secó el sólido al vacío para proporcionar 0,73 g (73%) de ácido 4'-amino-bifenil-4-sulfónico, obtenido en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 4: Se mezcló ácido benzofuran-2-carboxílico (310 mg, 1,9 mmol)
20 con 3 ml de cloruro de oxalilo, se calentó a reflujo durante 1 hora en presencia de una cantidad catalítica de DMF, y después se retiró el exceso de cloruro de oxalilo al vacío. El residuo se disolvió en 4 ml de diclorometano y se añadió a una mezcla de 400 mg (1,6 mmol) de ácido 4'-amino-bifenil-4-sulfónico, *N,N*-diisopropiletilamina (0,92 ml, 4 eq.) y 4 ml de THF en un baño de hielo/agua. Se
25 agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió a la mezcla de reacción HCl 2 N, y se formó una suspensión durante el proceso. Se recogió el sólido mediante centrifugación y se lavó con cloroformo y HCl 2 N para proporcionar 540 mg de ácido 4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfónico, obtenido en forma de un sólido marrón pálido.

30 Etapa 5. A 75 ml de DMF enfriados hasta -20°C , se le añadió cuidadosamente cloruro de oxalilo (6,7 ml, 76 mmol), gota a gota. Se formó una

296

294

suspensión blanca y se retiraron los humos producidos burbujeando N₂ a través del matraz. Se añadió lentamente una solución de ácido 4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfónico (15 g, 38 mmol) en 100 ml de DMF y se mantuvo la temperatura por debajo de 0°C. Después de completar la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en 4 l de hielo/agua, y se filtró la suspensión. Se recogió el sólido y se secó al vacío para proporcionar 7,3 g de cloruro de 4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilo, obtenido en forma de un sólido blanquecino.

Etapa 6: A una solución de D-alanina (0,15 mmol, 14 mg) en agua (0,5 ml) y DMF (0,1 ml) se le añadió *N,N*-disopropiletilamina (52 µl, 0,3 mmol) y cloruro de 4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilo (0,1 mmol, 41 mg) como una solución en acetonitrilo (0,4 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se purificó mediante RP-HPLC semi-preparativa (condiciones de HPLC preparativa Gilson: sistema de HPLC preparativa Gilson; YMC Pro C18, 20 mm × 50 mm de diámetro interno, columna 5 µM; inyección de 2 ml; Disolvente A: TFA al 0,02%/agua; Disolvente B: TFA al 0,02%/acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 95% A; 2 minutos: 95% A; 14 minutos: 10% A; 15 minutos: 10% A; 16 minutos: 95% A; Caudal: 22,5 ml/minuto; Detección: DAD a 254 nm), para proporcionar N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-alanina

Usando esencialmente los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 194, Etapa 6, y utilizando el aminoácido apropiado, se prepararon y purificaron mediante HPLC² preparativa de fase inversa los compuestos de los Ejemplos 195-247, mostrados en la Tabla 3.

TABLA 3

Número de Ejemplo	Aminoácido	Tiempo de retención en HPLC ²	M-H
194	D-alanina	2,46	463,01

297

297

295

195	L-valina	2,63	491,16
196	D-valina	2,63	491,16
197	L-norvalina	2,64	491,16
198	D-norvalina	2,64	491,16
199	Ácido L-aspártico	2,3	507,03
200	Ácido D-aspártico	2,41	507,1
201	Ácido L-glutámico	2,21	520,14
202	Ácido D-glutámico	2,2	520,13
203	L-histidina	1,93	529,15
204	D-histidina	1,9	529,17
205	L-isoleucina	2,73	505,19
206	D-isoleucina	2,76	505,19
207	L-leucina	2,76	505,2
208	D-leucina	2,74	505,2
209	L-norleucina	2,77	505,18
210	D-norleucina	2,74	505,18
211	L-fenilalanina	2,77	539,15
212	D-fenilalanina	2,77	539,16
213	L-prolina	2,56	489,14
214	D-prolina	2,57	489,13
215	L-triptófano	2,7	578,14
216	D-triptofano	2,7	578,15
217	N-metilglicina	2,59	463,14
218	2-metilalanina	2,5	477,1
219	N-metil-L-alanina	2,63	477,15
220	Ácido 1-aminociclopentanocarboxílico	2,63	503,15
221	N-metilvalina	2,73	505,1
222	3-metil-L-valina	2,73	505,12
223	2-metil-leucina	2,87	519,17
224	Ácido D-glutámico	2,3	521,12
225	D-fenilglicina	2,71	525,13
226	2-tienilglicina	2,64	531,09
227	Éster γ-metílico del ácido L-glutámico	2,5	535,13
228	Ácido 3-fenilpropanoico	2,66	539,15
229	L-homofenilalanina	2,84	553,13
230	L-tirosina	2,5	555,14

298

231	D-tirosina	2,47	555,14
232	Éster β-t-butílico del ácido L-aspartico	2,76	563,16
233	Éster β-t-butílico del ácido D-aspartico	2,78	563,16
234	Ácido 2-aminoindan-2-carboxílico	2,89	565,16
235	O-metil-L-tirosina	2,73	569,15
236	N-metilindol-5-glicina	2,73	578,17
237	benzotiofen-5-glicina	2,8	581,1
238	4-nitro-L-fenilalanina	2,7	584,12
239	3-(2-naftil)-alanina	2,93	589,16
240	7-metil-fenilalanina	2,84	553,14
241	N-metil-L-triptófano	2,86	592,16
242	γ-anilida del ácido L-glutámico	2,63	596,17
243	4,4,4,4',4',4'-hexafluorovalina	2,76	599,1
244	4-amino-L-fenilalanina	2,21	554,16
245	Éster 5-bencilico del ácido D-glutámico	2,86	611,18
246	1-bencil-L-histidina	2,24	619,17
247	O-bencil-L-tirosina	3,07	645,19

² LCMS: Espectrómetro de masas (MS) Waters Xterra C18, 2 mm (d.i.) × 50 mm (longitud), columna de 3,5 mm, ajustada a 50°C, Caudal 1,0 ml/min; Disolvente A ácido fórmico al 0,02% en agua; Disolvente B: ácido fórmico al 0,02% en acetonitrilo; Gradiente: Tiempo 0: 10% B; 2,5 minutos 90% B; 3 minutos 90% B; Concentración de la muestra: ~2,0 mM; Volumen de inyección: 5 µl; Detección: DAD a 220 nm, 254 nm.

La Tabla 4 muestra los nombres químicos de los compuestos producidos en los Ejemplos 194-247.

10

TABLA 4

Número de Ejemplo	Nombres Químicos
194	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-alanina
195	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-valina
196	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-D-valina
197	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il}sulfonil)-L-norvalina

198	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-norvalina
199	Acido N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-aspartico
200	Acido N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-aspartico
201	N-2-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-glutamina
202	N-2-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-glutamina
203	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-histidina
204	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-histidina
205	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-isoleucina
206	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-isoleucina
207	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-leucina
208	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-leucina
209	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-norleucina
210	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-norleucina
211	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-fenilalanina
212	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-fenilalanina
213	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-prolina
214	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-prolina
215	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-triptofano
216	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-triptofano
217	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metilglicina
218	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-2-metilalanina
219	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-L-alanina
220	Acido 1-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)ciclopentanocarboxilico
221	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metilvalina
222	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-3-metil-L-valina
223	N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-2-metilleucina
224	Acido N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-glutámico
225	Acido (2R)-[({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-(fenil)acético.
226	Acido [({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-(benz-2-il)-acético
227	Acido (2S)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-5-metoxi-5-oxopentanoico (nombre no preferido)
228	Acido 3-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-3-

	fenilpropanoico
229	Ácido 2-(((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)-4-fenilbutanoico
230	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-tirosina
231	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-tirosina
232	Ácido (2S)-2-(((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (nombre no preferido)
233	Ácido (2R)-2-(((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)-4-terc-butoxi-4-oxobutanoico (nombre no preferido)
234	Ácido (2S)-(((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-acético
235	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-O-metil-L-tirosina
236	Ácido (((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)-(1-metil-1H-indol-5-il)-acético
237	Ácido (((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)-(1-benzotien-5-il)-acético
238	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-4-nitro-L-fenilalanina
239	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-3-(2-naftil)-alanina
240	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-β-metilfenilalanina
241	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-L-triptófano
242	N-2-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-5-fenilglutamina
243	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-4,4,4',4',4'-hexafluorovalina
244	4-amino-N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-L-fenilalanina
245	Ácido (2R)-2-(((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino)-5-(benciloxi)-5-oxopentanoico (nombre no preferido)
246	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-1-bencil-L-histidina
247	N-((4'-((1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-O-bencil-L-tirosina

Ejemplo 248: Actividad

La actividad de los compuestos de la invención se ensayó a través de ensayos *in vitro* de inhibición enzimática, usando MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-12, MMP-13 y Agrecanasa-1. Las potencias inhibitorias de algunos de los compuestos de la invención se muestran a continuación en la Tabla 5. Los valores se dan como IC₅₀ en nanomolar, o como porcentaje de inhibición a una concentración dada en micromolar.

a. Ensayo de fluorescencia *in vitro* de la actividad de MMP-1:

Se usó un ensayo continuo en el que el sustrato es un péptido sintético que contiene un grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que se inactiva mediante transferencia de energía a un grupo 2,4-dinitrofenilo. Cuando el péptido es escindido por la MMP, se observa un gran aumento en la fluorescencia. La fuente de enzima en el ensayo fue el dominio catalítico de la MMP-1 humana recombinante, preparado en Wyeth-Research en Cambridge. El sustrato empleado fue Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH (denominado Wammp-5, sintetizado a petición del cliente por AnaSpec, Inc.). El tampón del ensayo estaba compuesto por HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, CaCl₂ 5 mM, y Brij-35 al 0,005%. Cada pocillo de las placas negras de poliestireno de 96 pocillos contenían una mezcla de reacción de 200 µl compuesta por tampón de ensayo, MMP purificada (a concentración final de 25 ng/ml, preparada mediante dilución con el tampón de ensayo), y concentraciones variadas de inhibidor (preparadas mediante dilución seriada de un inhibidor dado en DMSO en una placa de polipropileno de 96 pocillos). Después se incubaron las placas a 30°C durante 15 minutos. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición del sustrato hasta una concentración final de 20 µM, y mezclando 10 veces con una pipeta. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 6,0%. Se determinó la velocidad inicial de la reacción de escisión a 30°C usando un lector de placas de fluorescencia (filtro de excitación de 330 nm y filtro de emisión de 395 nm) inmediatamente después de la adición de sustrato.

Los gráficos de la concentración del inhibidor vs. el porcentaje de inhibición se ajustaron a la siguiente ecuación $y = (a-d)/[1+(x/c)^b] + d$, una curva sigmoidea general con pendiente de Hill, entre a y d. La x es la concentración del inhibidor ensayado. La y es el porcentaje de inhibición, La a es la respuesta
5 límite cuando x se aproxima a cero. A medida que x crece de forma ilimitada, y tiende hacia su límite d. Además, La c es el punto de inflexión (IC_{50}) para la curva, es decir, y está en el punto medio entre las asíntotas inferior y superior cuando $x=c$. La b es el factor de pendiente o coeficiente de Hill.

b. Ensayo de fluorescencia *in vitro* de la actividad de MMP-2:

- 10 Se usó un ensayo continuo en el que el sustrato es un péptido sintético que contiene un grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que se inactiva mediante transferencia de energía a un grupo 2,4-dinitrofenilo. Cuando el péptido es escindido por la MMP, se observa un gran aumento en la fluorescencia. La fuente de la enzima en el ensayo fue la MMP-2 humana
15 recombinante (66 kDa), adquirida de Oncogene Research Products (número de catálogo PF023 de Calbiochem). El sustrato usado fue Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH (denominado Wammp-5, sintetizado a petición del cliente por AnaSpec, Inc). El tampón del ensayo está compuesto de HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 5 mM, y Brij-35 al 0,005%.
- 20 Cada pocillo de las placas negras de poliestireno de 96 pocillos contenían una mezcla de reacción de 200 μ l compuesta de tampón de ensayo, MMP (concentración final de 25 ng/ml, preparada mediante dilución con el tampón de ensayo), y concentraciones variadas de inhibidor (preparadas mediante dilución seriada de un inhibidor dado en DMSO en una placa de polipropileno de 96
25 pocillos). Después se incubaron las placas a 30°C durante 15 minutos. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición del sustrato hasta una concentración final de 20 μ M, y mezclando 10 veces con una pipeta. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 6,0%. Se determinó la velocidad inicial de la reacción de hidrólisis a 30°C usando un lector de placas
30 de fluorescencia (filtro de excitación de 330 nm y filtro de emisión de 395 nm) inmediatamente después de la adición de sustrato.

303

Los gráficos de la concentración del inhibidor vs el porcentaje de inhibición se ajustaron a la siguiente ecuación: $y = (a-d)/[1+(x/c)^b] + d$, una curva sigmoidea general con pendiente de Hill, entre a y d . La x es la concentración del inhibidor ensayado. La y es el porcentaje de inhibición. La a es la respuesta límite cuando x se aproxima a cero. A medida que x crece de forma ilimitada, y tiende hacia su límite d . Además, La c es el punto de inflexión (IC_{50}) para la curva, es decir, y está en el punto medio entre las asíntotas inferior y superior cuando $x=c$. La b es el factor de pendiente o coeficiente de Hill.

c. Ensayo de fluorescencia *in vitro* de la actividad de MMP-13:

- 10 Se usó un ensayo continuo en el que el sustrato es un péptido sintético que contiene un grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que se inactiva mediante transferencia de energía a un grupo 2,4-dinitrofenilo. Cuando el péptido es escindido por la MMP, se observa un gran aumento en la fluorescencia. La fuente de la enzima en el ensayo fue el dominio catalítico de
- 15 la MMP-13 humana recombinante (165 aminoácidos, restos 104-268, 19 kDa), preparada en Wyeth Research en Cambridge. El sustrato empleado fue Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH (denominado Wammp-5, sintetizado a petición del cliente por AnaSpec, Inc.). El tampón del ensayo estaba compuesto de HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 5
- 20 mM, y Brij-35 al 0,005%. Cada pocillo de las placas negras de poliestireno de 96 pocillos contenían una mezcla de reacción de 200 μ l compuesta por tampón de ensayo, MMP purificada (concentración final de 0,5 nM, preparada mediante dilución con el tampón de ensayo), y concentraciones variadas de inhibidor (preparadas mediante dilución seriada de un inhibidor dado en DMSO en una
- 25 placa de polipropileno de 96 pocillos) Después se incubaron las placas a 30°C durante 15 minutos. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición del sustrato hasta una concentración final de 20 μ M, y mezclando 10 veces con una pipeta. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 6,0%. Se determinó la velocidad inicial de la reacción de hidrólisis a 30°C usando un
- 30 lector de placas de fluorescencia (filtro de excitación de 330 nm y filtro de emisión de 395 nm) inmediatamente después de la adición de sustrato.

~~~~~

Los gráficos de la concentración del inhibidor vs. el porcentaje de inhibición se ajustaron a la siguiente ecuación.  $y = (a-d)/(1+(x/c)^b) + d$ , una curva sigmoidea general con pendiente de Hill, entre  $a$  y  $d$ . La  $x$  es la concentración del inhibidor ensayado. La  $y$  es el porcentaje de inhibición, La  $a$  es la respuesta límite cuando  $x$  se aproxima a cero. A medida que  $x$  crece de forma ilimitada,  $y$  tiende hacia su límite  $d$ . Además, La  $c$  es el punto de inflexión ( $IC_{50}$ ) para la curva, es decir,  $y$  está en el punto medio entre las asíntotas inferior y superior cuando  $x=c$ . La  $b$  es el factor de pendiente o coeficiente de Hill.

**d. Ensayo de fluorescencia *in vitro* de la actividad de MMP-14:**

- Se usó un ensayo continuo en el que el sustrato es un péptido sintético que contiene un grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que se inactiva mediante transferencia de energía a un grupo 2,4-dinitrofenilo. Cuando el péptido es escindido por la MMP, se observa un gran aumento en la fluorescencia. La fuente de la enzima en el ensayo fue el dominio catalítico de la MMP-14 humana recombinante (177 aminoácidos correspondientes a Tyr89-Gly265 de la enzima humana madura, 20 kDa), adquirida de Chemicon International, Inc. (número de catálogo CC1041). El sustrato empleado fue Mca-PQGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-OH (denominado Wammp-5, sintetizado a petición del cliente por AnaSpec, Inc.). El tampón del ensayo estaba compuesto por HEPES 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM,  $CaCl_2$  5 mM, y Brij-35 al 0,005%. Cada pocillo de las placas negras de poliestireno de 96 pocillos contenían una mezcla de reacción de 200  $\mu$ l compuesta por tampón de ensayo, MMP purificada (concentración final de 25 ng/ml, preparada mediante dilución con el tampón de ensayo), y concentraciones variadas de inhibidor (preparadas mediante dilución seriada de un inhibidor dado en DMSO en una placa de polipropileno de 96 pocillos). Después se incubaron las placas a 30°C durante 15 minutos. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición del sustrato hasta una concentración final de 20  $\mu$ M, y mezclando 10 veces con una pipeta. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 6,0%. Se determinó la velocidad inicial de la reacción de hidrólisis a 30°C

usando un lector de placas de fluorescencia (filtro de excitación de 330 nm y filtro de emisión de 395 nm) inmediatamente después de la adición de sustrato.

Los gráficos de la concentración del inhibidor vs. el porcentaje de inhibición se ajustaron a la siguiente ecuación:  $y = (a-d)/[1+(x/c)^b] + d$ , una curva sigmoidea general con pendiente de Hill, entre a y d. La x es la concentración del inhibidor ensayado. La y es el porcentaje de inhibición, La a es la respuesta límite cuando x se aproxima a cero. A medida que x crece de forma ilimitada, y tiende hacia su límite d. Además, La c es el punto de inflexión ( $IC_{50}$ ) para la curva, es decir, y está en el punto medio entre las asíntotas inferior y superior cuando  $x=c$ . La b es el factor de pendiente o coeficiente de Hill.

**e. Ensayo de la actividad de MMP-7:**

Se usó un ensayo continuo en el que el sustrato es un péptido sintético que contiene un grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que se inactiva mediante transferencia de energía a un grupo 2,4-dinitrofenilo. Cuando el péptido es escindido por la MMP, se observa un gran aumento en la fluorescencia. La MMP-7 humana recombinante activa se adquirió de Calbiochem (Nº de catálogo 444270; expresada en *E. coli*, 19 kDa). El sustrato empleado fue Mca-PLGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-NH<sub>2</sub> (adquirido de Bachem o AnaSpec, Inc.; descrito por primera vez por Knight, C. G., Willenbrock, F., y Murphy, G, *FEBS Lett.* (1992) 296, 263-266). La concentración del sustrato inicial se determinó espectrofotométricamente usando  $7500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  como coeficiente de extinción a 410 nm de. El tampón del ensayo (pH 7,4) estaba compuesto por HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, y Brij-35 al 0,005%. Cada pocillo de las placas negras de poliestireno de 96 pocillos contenían una mezcla de reacción compuesto por tampón de ensayo, MMP purificada (concentración final de 1,0 nM, preparada mediante dilución con el tampón de ensayo), y concentraciones variadas de inhibidor (preparadas mediante dilución seriada de un inhibidor dado en DMSO en una placa de polipropileno de 96 pocillos). Después se incubaron las placas a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición del sustrato hasta una concentración final de 15  $\mu\text{M}$ , y

306

mezclando mediante pipeteo. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 10% y el volumen final total del ensayo fue de 200 µl. Se determinó la velocidad inicial de la reacción de hidrólisis a temperatura ambiente usando un lector de placas de fluorescencia (excitación a 325 nm con un ancho de banda de 12 nm y emisión a 395 nm con un ancho de banda de 12 nm) inmediatamente después de la adición de sustrato. Los gráficos de la concentración del inhibidor vs. la velocidad inicial de escisión se ajustaron a la siguiente ecuación para determinar los valores de  $IC_{50}$ :  $y = V_{máx} * (1 - (x^n / (K^n + x^n)))$ , donde  $x$  = concentración del inhibidor,  $y$  = velocidad inicial,  $V_{máx}$  = velocidad inicial en ausencia de inhibidor,  $n$  = factor de pendiente, y  $K = IC_{50}$  para la curva de inhibición.

**f. Ensayo de la actividad de MMP-9:**

La MMP-9 humana recombinante activa (83 kDa) se adquirió de Calbiochem (Nº de catálogo PF024). El procedimiento de ensayo fue idéntico al descrito para la MMP-7, excepto porque la concentración final de enzima fue de 0,5-1,0 nM y la concentración final de sustrato fue de 20 µM.

**g. Ensayo de fluorescencia *in vitro* de la actividad de MMP-12:**

Se usó un ensayo continuo en el que el sustrato es un péptido sintético que contiene un grupo fluorescente (7-metoxicumarina; Mca), que se inactiva mediante transferencia de energía a un grupo 2,4-dinitrofenilo. Cuando el péptido es escindido por la MMP, se observa un gran aumento en la fluorescencia. La fuente de enzima en el ensayo fue la MMP-12 humana recombinante (19 kDa; forma "A280"), purificada en Wyeth Research (Biological Chemistry, Cambridge). El sustrato usado fue Mca-PLGL-(3-[2,4-dinitrofenil]-L-2,3-diaminopropionil)-AR-NH<sub>2</sub> (adquirido de Bachem o AnaSpec, Inc.; descrito por primera vez por Knight, C. G., Willenbrock, F., y Murphy, G., *FEBS Lett.* (1992) 296, 263-266). La concentración sustrato inicial se determinó espectrofotométricamente usando 7500 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> como coeficiente de extinción a 410 nm de. El tampón del ensayo (pH 7,4) estaba compuesto por HEPES 50 mM, NaCl 100 mM, CaCl<sub>2</sub> 5 mM, y Brij-35 al 0,005%. Cada pocillo de las placas negras de poliestireno de 96 pocillos contenían una mezcla de reacción



compuesta por tampón de ensayo, MMP purificada (concentración final de 1,5 nM, preparada mediante dilución con el tampón de ensayo), y concentraciones variadas de inhibidor (preparadas mediante dilución seriada de un inhibidor dado en DMSO en una placa de polipropileno de 96 pocillos). Después se  
 5 incubaron las placas a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las reacciones enzimáticas se iniciaron con la adición del sustrato hasta una concentración final de 20  $\mu$ M, y mezclando mediante pipeteo. La concentración final de DMSO en el ensayo fue del 10% y el volumen final total del ensayo fue de 200  $\mu$ l. Se determinó la velocidad inicial de la reacción de hidrólisis a  
 10 temperatura ambiente usando un lector de placas de fluorescencia (excitación a 325 nm con un ancho de banda de 12 nm y emisión a 395 nm con un ancho de banda de 12 nm) inmediatamente después de la adición de sustrato.

Los gráficos de la concentración del inhibidor vs. la velocidad inicial de escisión se ajustaron a la siguiente ecuación:  $y = V_{\text{máx}} * (1 - (x^n / (K^n + x^n)))$ , donde x  
 15 = concentración del inhibidor, y = velocidad inicial,  $V_{\text{máx}}$  = velocidad inicial en ausencia de inhibidor, n = factor de pendiente, y K =  $IC_{50}$  para la curva de inhibición.

#### g. Ensayo FRET de agrecanasa-1:

Se usó el siguiente protocolo:

20 Se encendió el fluorímetro y se ajustó la temperatura a 30°C, aproximadamente 30 minutos antes de preparar el ensayo. Se utilizaron los siguientes reactivos:

Tampón: HEPES 50 mM, pH 7,5, NaCl 100 mM,  $CaCl_2$  5 mM, CHAPS al 0,1%, glicerol al 5%.

25 Agg1r: 5  $\mu$ g/ml (concentración final en el ensayo).

Sustrato: WAAG-3R (MWT = 1645,8, Anaspec, almacenado a 4°C). Se hizo una mezcla inicial de 2 mg/ml en DMSO al 100%. Se midió la absorbancia a 354 nm ( $\epsilon = 18172 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) para determinar la concentración exacta. Se diluyó hasta 62,5  $\mu$ M en tampón. La solución inicial no usada en DMSO al 100% se  
 30 almacenó a -80°C. La concentración final del sustrato en el ensayo fue de 25

308

$\mu\text{M}$ . Esta concentración es mucho menor que el  $K_M$  ( $K_M = 1,1 \pm 0,2 \text{ mM}$ , determinado por Jin y Cowling).

- Inhibidores:** Los inhibidores se prepararon a una concentración inicial 10× en DMSO al 100%. Se realizaron diluciones seriadas (por duplicado) en DMSO al 100%, a lo largo de una placa de pocillos Nunc
- Placas de dilución: Nunc, polipropileno de baja adsorción (Nalgene)
- Placa de ensayo: Fluoronunc (Nalgene)
- Fluorímetro: GeminiXS (Molecular Devices);

El ensayo se llevó a cabo como sigue: Las placas se preparan de modo que la columna final (12) se usa para los controles. El volumen total de reacción es de 100  $\mu\text{l}$ . Cada compuesto se ensaya por duplicado, de manera que se analizan 4 compuestos por placa

- 1) Se añadió tampón a todos los 96 pocillos de la placa (30  $\mu\text{l}$ /pocillo).
- 2) Se diluyó Agg-1r hasta 25  $\mu\text{g/ml}$  en tampón justo antes de la adición a la placa. Se añadieron 20  $\mu\text{l}$ /pocillo a todos los pocillos. Se mezcló 6 veces.
- 3) Se añadió 10  $\mu\text{l}$ /pocillo de los inhibidores 10× a partir de la placa de trabajo, excepto en la columna 12. Se mezcló 6 veces. A los pocillos 12A-F, se les añadió controles 10× (véanse a continuación los compuestos de referencia).
- 4) A los pocillos 12G-H se les añadió 10  $\mu\text{l}$  de DMSO al 100%.
- 5) Se incubó durante 10-15 minutos a 30°C.
- 6) Se añadieron 40  $\mu\text{l}$ /pocillo de sustrato WAAG-3R. Se mezcló 6 veces.

La reacción se siguió durante 30-40 minutos a 30°C ( $\lambda_{\text{ex}} = 340 \text{ nm}$  y  $\lambda_{\text{em}} = 420 \text{ nm}$ ). La fluorescencia es lineal durante este tiempo y la pendiente de la línea ( $v_{\text{max}}/s$ ) representa la velocidad inicial de reacción,  $v$ . La velocidad máxima de escisión de sustrato se determina en ausencia de inhibidor. El porcentaje de inhibición de actividad en presencia de un inhibidor se calcula como sigue:

$$\% \text{ inhibición} = (1 - v / v_{\text{max}}) \times 100$$

La IC<sub>50</sub> se obtuvo ajustando la velocidad inicial,  $v$ , o % de inhibición de cada concentración de inhibidor a la siguiente ecuación en Excel:

$$y = (a - d) / (1 + C/IC_{50})^n + d$$

5

Este modelo describe una curva sigmoidea con una línea de base ajustable, a. La y es el % de inhibición o velocidad inicial de reacción, C es la concentración de inhibidor ensayado. La a es la respuesta limitante cuando C se aproxima a cero. A medida que C aumenta de forma ilimitada y tiende hacia su límite inferior, d. Cuando C = IC<sub>50</sub>, y se encuentra en el punto medio entre las asíntotas inferior y superior. La n es el coeficiente de Hill. El signo de n es positivo cuando la respuesta aumenta cuando aumenta la dosis, y es negativo cuando la respuesta disminuye cuando aumenta la dosis (inhibición).

10

La Tabla 5 muestra las actividades de los compuestos de los Ejemplos 1-179. Todos los valores son IC<sub>50</sub> en nanomolar, o % de inhibición a una concentración (μM).

15

TABLA 5

| Ejemplo | MMP-1 | MMP-2 | MMP-7 | MMP-9 | MMP-12 | MMP-13 | MMP-14 | Ag-1 |
|---------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|------|
| 1       |       | 47    |       |       |        | 35     | 13900  |      |
| 2       | 6,5   |       |       |       |        | 1,6    | 2200   |      |
| 3       |       | 19    |       |       |        | 35     | 5600   |      |
| 4       |       | 4,1   |       |       |        | 0,3    |        |      |
| 5       |       |       |       |       |        | 10,4   |        |      |
| 6       |       | 3,3   |       |       |        | 0,7    |        |      |
| 7       |       |       |       |       |        | 1,5    |        |      |
| 8       |       | 3,9   |       |       |        | 0,4    |        |      |
| 9       |       | 4,0   |       |       |        | 1,3    |        |      |
| 10      |       | 19    |       |       |        | 3,4    |        |      |
| 11      |       | 16    |       |       |        | 2,3    |        |      |
| 12      |       | 149   |       |       |        | 6,2    |        |      |
| 13      |       | 62    |       |       |        | 3,5    |        |      |

308

|     |        |                 |      |      |    |      |       |       |
|-----|--------|-----------------|------|------|----|------|-------|-------|
| 14  |        | 916             |      |      |    | 11   |       |       |
| 15  |        | 10              |      |      |    | 2,5  |       |       |
| 16  |        |                 |      |      |    |      |       |       |
| 17  |        | 37              |      |      |    | 8,1  |       |       |
| 18  |        | 8,4             |      |      |    | 2,2  |       |       |
| 19  |        |                 |      |      |    |      |       |       |
| 20  | 24000  | 581             |      |      |    | 3,7  | 5450  |       |
| 21  |        | 15000           |      |      |    | 9,5  |       |       |
| 22  |        | 1940            |      |      |    | 12   |       |       |
| 23  |        | 3000            |      |      |    | 21   |       |       |
| 24  |        | 8000            |      |      |    | 24   |       |       |
| 25  |        | 6320            |      |      |    | 14   |       |       |
| 26  |        | 3380            |      |      |    | 6,2  |       |       |
| 27  |        | 4410            |      |      |    | 7,1  |       |       |
| 28  |        | 6640            |      |      |    | 47   |       |       |
| 29  |        | 9320            |      |      |    | 37   |       |       |
| 30  | >18000 | 4000            | 6000 | 1500 | 85 | 11   | 26200 | 14000 |
| 31  |        | 1450            |      |      |    | 16   |       |       |
| 32  |        | 3150            |      |      |    | 21   |       |       |
| 33  |        | 595             |      |      |    | 6,1  |       |       |
| 34  |        | 2500            |      |      |    | 152  |       |       |
| 35  |        | 50% a<br>3,5 µM |      |      |    | 9,9  |       |       |
| 36  |        | 2250            |      |      |    | 11   |       |       |
| 37  |        | 2340            |      |      |    | 16   |       |       |
| 38  |        | 8890            |      |      |    | 28   |       |       |
| 39  |        | 7500            |      |      |    | 30   |       |       |
| 40  |        | 2840            |      |      |    | 16,2 |       |       |
| 41  |        | 1460            |      |      |    | 8,5  |       |       |
| 42  |        | 1590            |      |      |    | 41   |       |       |
| 43A |        | 6720            |      |      |    | 22   |       |       |
| 43B |        | 7770            |      |      |    | 18   |       |       |
| 44  |        |                 |      |      |    | 286  |       |       |
| 45  |        | 81              |      |      |    | 3,0  |       |       |
| 46  | 20200  | 1000            |      |      |    | 14   | 24800 |       |
| 47  |        | 4290            |      |      |    | 32   |       |       |

|    |        |       |  |  |    |      |        |       |
|----|--------|-------|--|--|----|------|--------|-------|
| 48 |        | 3810  |  |  |    | 25   |        |       |
| 49 |        | 5770  |  |  |    | 35   |        |       |
| 50 |        | 7710  |  |  |    | 45   |        |       |
| 51 |        | 7110  |  |  |    | 11   |        |       |
| 52 |        | 0,4   |  |  |    | 0,4  |        |       |
| 53 |        | 10000 |  |  |    | 17   |        |       |
| 54 |        |       |  |  |    | 220  |        |       |
| 55 |        | 2380  |  |  |    | 20   |        |       |
| 56 |        | 13300 |  |  |    | 13   |        |       |
| 57 |        | 7000  |  |  |    | 93   |        |       |
| 58 |        | 1770  |  |  |    | 56   |        |       |
| 59 |        | 3270  |  |  |    | 32   |        |       |
| 60 |        | 886   |  |  |    | 8,0  |        |       |
| 61 |        | 323   |  |  |    | 4,3  |        |       |
| 62 |        | 5110  |  |  |    | 6,5  |        |       |
| 63 |        | 5000  |  |  |    | 28   |        |       |
| 64 |        | 6940  |  |  |    | 63   |        |       |
| 65 |        | 2470  |  |  |    | 10,9 |        |       |
| 66 |        |       |  |  |    | 121  |        |       |
| 67 |        | 5750  |  |  |    | 20   |        |       |
| 68 |        | 1650  |  |  |    | 12   |        |       |
| 69 |        | 2340  |  |  |    | 16   |        |       |
| 70 |        | 3470  |  |  |    | 14   |        |       |
| 71 |        | 6020  |  |  |    | 8,1  |        |       |
| 72 |        | 3980  |  |  |    | 8,5  |        |       |
| 73 |        | 4770  |  |  |    | 11,9 |        |       |
| 74 | 28300  | 93    |  |  |    | 13   | 29     |       |
| 75 |        |       |  |  |    |      |        | 42000 |
| 76 |        |       |  |  |    | 3,1  |        |       |
| 77 | 15000  | 6,0   |  |  |    | 5,7  | 7110   |       |
| 78 |        |       |  |  |    | 5600 |        |       |
| 79 | 500000 | 35    |  |  |    | 40   | 24000  |       |
| 80 |        | 4350  |  |  | 51 | 43   |        |       |
| 81 |        |       |  |  |    | 323  |        |       |
| 82 | >10000 | 30    |  |  |    | 18   | >60000 |       |
| 83 | 24300  | 259   |  |  |    | 5,9  | 12400  |       |

|     |       |       |  |  |  |      |       |  |
|-----|-------|-------|--|--|--|------|-------|--|
| 84  |       | 0,9   |  |  |  | 0,6  |       |  |
| 85  |       |       |  |  |  | 294  |       |  |
| 86  |       | 2500  |  |  |  | 3,8  |       |  |
| 87  |       | 1410  |  |  |  | 2,3  |       |  |
| 88  |       | 7000  |  |  |  | 27   |       |  |
| 89  |       | 4340  |  |  |  | 67   |       |  |
| 90  |       | 1760  |  |  |  | 7,1  |       |  |
| 91  |       | 2230  |  |  |  | 6,9  |       |  |
| 92  |       | 3760  |  |  |  | 25   |       |  |
| 93  |       | 1150  |  |  |  | 4,8  |       |  |
| 94  |       | 673   |  |  |  | 4,5  |       |  |
| 95  |       | 2070  |  |  |  | 8,4  |       |  |
| 96  |       | 625   |  |  |  | 4,4  |       |  |
| 97  |       | 2860  |  |  |  | 14   |       |  |
| 98  |       | 890   |  |  |  | 84,1 |       |  |
| 99  |       | 13200 |  |  |  | 70   |       |  |
| 100 |       | 2399  |  |  |  | 2,6  |       |  |
| 101 |       | 2000  |  |  |  | 5,8  |       |  |
| 102 |       | 1520  |  |  |  | 5,7  |       |  |
| 103 |       | 78,4  |  |  |  | 3,9  |       |  |
| 104 |       | 1,5   |  |  |  | 0,7  |       |  |
| 105 |       | 1050  |  |  |  | 9,5  |       |  |
| 106 |       | 3590  |  |  |  | 7,4  |       |  |
| 107 |       | 4220  |  |  |  | 11   |       |  |
| 108 |       | 4290  |  |  |  | 13   |       |  |
| 109 | 11000 | 3650  |  |  |  | 15   | 7000  |  |
| 110 | 49600 | 2400  |  |  |  | 17   | 20000 |  |
| 111 | 22000 | 1340  |  |  |  | 4,0  | 7310  |  |
| 112 |       | 2670  |  |  |  | 8,5  |       |  |
| 113 |       | 2060  |  |  |  | 6,4  |       |  |
| 114 |       | 1630  |  |  |  | 32   |       |  |
| 115 |       | 3010  |  |  |  | 11   |       |  |
| 116 | 34000 | 1490  |  |  |  | 1,9  | 12400 |  |
| 117 |       | 20000 |  |  |  | 199  |       |  |
| 118 | 30000 | 1700  |  |  |  | 2,3  | 14600 |  |
| 119 |       | 688   |  |  |  | 3,4  |       |  |

311  
1.1

|     |        |      |      |       |     |      |                 |       |
|-----|--------|------|------|-------|-----|------|-----------------|-------|
| 120 |        | 1370 |      |       |     | 2,1  |                 |       |
| 121 |        |      |      |       |     | 1020 |                 |       |
| 122 |        |      |      |       |     | 222  |                 |       |
| 123 |        | 63   |      |       |     | 3,2  |                 |       |
| 124 |        | 522  |      |       |     | 3,0  |                 |       |
| 125 |        | 1610 |      |       |     | 4,9  |                 |       |
| 126 |        |      |      |       |     |      |                 |       |
| 127 |        | 47   |      |       |     | 0,8  |                 |       |
| 128 |        | 59,5 |      |       |     | 2,8  |                 |       |
| 129 |        | 116  |      |       | 1,9 | 0,8  |                 |       |
| 130 |        | 25,9 |      |       |     | 2    |                 |       |
| 131 |        | 149  |      |       |     | 17   |                 |       |
| 132 |        | 346  |      |       |     | 14   | 100000          | 2200  |
| 133 | 100000 | 64   |      |       |     | 5,2  | 12000           | 800   |
| 134 | 10000  | 17   |      |       |     | 1,2  | 6250            | 113   |
| 135 | 20000  | 0,7  |      |       |     | 0,5  | 2000            | 345   |
| 136 | 400000 | 135  | 1100 | >7C00 | 20  | 1,8  | 5000            | 430   |
| 137 |        | 23,9 |      |       |     | 4,6  | 49% a<br>1,6 µM | 2500  |
| 138 |        | 1120 |      |       |     | 89,3 |                 |       |
| 139 |        | 28   |      |       |     | 4,4  | 3500            |       |
| 140 |        |      |      |       |     |      |                 |       |
| 141 |        | 2,5  |      |       |     | 1,1  | 500             |       |
| 142 |        |      |      |       |     |      |                 |       |
| 143 |        |      |      |       |     |      |                 |       |
| 144 |        |      |      |       |     |      |                 | 11600 |
| 145 |        |      |      |       |     |      |                 | 8600  |
| 146 |        |      |      |       |     | 1,2  |                 |       |
| 147 |        |      |      |       |     | 1,9  |                 |       |
| 148 |        | 136  |      |       |     | 1,4  |                 | 400   |
| 149 |        | 375  |      |       |     | 7,9  |                 |       |
| 150 |        | 198  |      |       |     | 8,1  |                 |       |
| 151 | 70000  | 4,5  |      |       | 11  | 0,4  | 35000           |       |
| 152 |        | 2,3  |      |       | 1,1 | 0,7  |                 |       |
| 153 | 40000  | 14   |      |       |     | 0,5  | 17000           |       |
| 154 |        | 60   |      |       |     | 1,7  |                 |       |

312

|     |        |      |  |  |     |      |       |                 |
|-----|--------|------|--|--|-----|------|-------|-----------------|
| 155 | 25000  | 5000 |  |  | 508 | 19   | 8000  |                 |
| 156 |        | 6200 |  |  |     | 25   |       |                 |
| 157 |        | 2050 |  |  |     | 8,8  |       |                 |
| 158 |        | 1840 |  |  |     | 8,7  |       |                 |
| 159 |        | 3520 |  |  |     | 8,5  |       |                 |
| 160 |        | 4550 |  |  |     | 9,5  |       |                 |
| 161 |        | 379  |  |  |     | 6,1  |       |                 |
| 162 |        | 2610 |  |  |     | 85   |       |                 |
| 163 |        | 2    |  |  |     | 11   |       |                 |
| 164 | 500000 | 5,6  |  |  |     | 1,1  | 1430  | 12700           |
| 165 |        | 5,6  |  |  | 4,6 | 1,2  | 2120  | 20000           |
| 166 |        | 5,8  |  |  |     | 3,1  |       |                 |
| 167 | 90000  | 9300 |  |  | 97  | 12   | 11000 |                 |
| 168 | 60000  | 1290 |  |  |     | 99   | 36000 |                 |
| 169 | 40400  | 1190 |  |  |     | 75   | 40000 |                 |
| 170 |        |      |  |  |     | 2870 |       |                 |
| 171 |        |      |  |  |     | 1090 |       | 60% a<br>150 µM |
| 172 | 18500  | 6,9  |  |  |     | 29   | 8920  | 43000           |
| 173 |        |      |  |  |     | 115  |       | 25400           |
| 174 | 7400   | 61   |  |  |     | 25   | 6130  |                 |
| 175 | 3090   | 5,7  |  |  |     | 11   | 2910  |                 |
| 176 |        | 4340 |  |  |     | 20   |       |                 |
| 177 |        | 3000 |  |  |     | 15   |       |                 |
| 178 |        | 3320 |  |  |     | 13   |       |                 |
| 179 |        | 4000 |  |  |     | 7,1  |       |                 |

Las descripciones de cada patente, solicitud de patente o publicación citada o descrita en este documento se incorporan en el mismo como referencia, en su totalidad.

- 5        Además de las descritas en este documento, serán evidentes para los especialistas en la técnica diversas modificaciones de la invención a partir de la descripción anterior. Estas modificaciones también se consideran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas

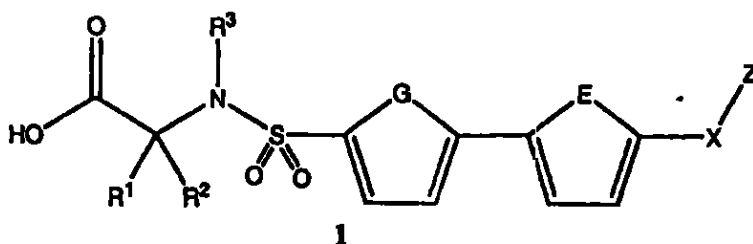
315

315



## REIVINDICACIONES

1. Un método para modular la actividad de una metaloproteínasa que comprende poner en contacto dicha metaloproteínasa con una cantidad eficaz de una biaril sulfonamida unida a un resto heteroarilo.
2. El método de la reivindicación 1 que adicionalmente comprende la determinación de la actividad de dicha metaloproteínasa
3. El método de la reivindicación 2 en el que dicha determinación se hace antes de dicha etapa de contacto.
4. El método de la reivindicación 2 en el que dicha determinación se hace después de dicha etapa de contacto
5. El método de la reivindicación 1, en el que la metaloproteínasa es Gelatinasa A, Metaloelastasa de Macrófago, Colagenasa-3 o Agrecanasa-1.
6. El método de la reivindicación 1, en el que la metaloproteínasa es Metaloelastasa de Macrófago o Colagenasa-3
7. El método de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula 1:



en la que

4

5

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son, independientemente en cada una de las apariciones, un enlace con el otro, H, alquilo C1-C6, o fenilo;

**G y E son, independientemente, S, O, N(R<sup>4</sup>), C(R<sup>6</sup>)=C(R<sup>6</sup>), o N=C(R<sup>6</sup>);**

10  $R^6$  es, independientemente en cada una de las apariciones, H, halógeno,  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, o alquinilo C2-C6;

X es  $N(R^3)C(=O)$ ,  $OC(=O)$ ,  $OS(O_2)$ ,  $NHSO_2$ ,  $OCH_2$ ,  $CH_2S(O)$ , o  $CH_2S(O)_2$ ; y

15 Z es al menos un resto heteroarilo.

8. El método de la reivindicación 7 en el que R<sup>1</sup> está sustituido con halógeno, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, fenilo o heteroarilo

20 9. El método de la reivindicación 7 en el que  $R^3$  está sustituido con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CN$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

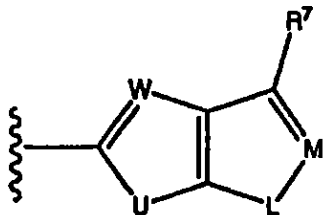
25 10 El método de la reivindicación 7 en el que  $R^5$  está sustituido de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NR^4C(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CN$ , fenilo o heteroarilo.

30 11. El método de la reivindicación 7, en el que Z es un anillo de 5 miembros.

2000

12. El método de la reivindicación 7, en el que Z es bicíclico.

13. El método de la reivindicación 7, en el que Z es furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,3-triazol,  
 5 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol y furazano, o

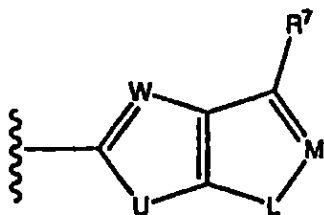


en la que:

- U se selecciona entre S, O, y N(R<sup>4</sup>);
- 10 W se selecciona entre C(R<sup>6</sup>), y N;
- M se selecciona entre C(R<sup>6</sup>), y N;
- L se selecciona entre C(R<sup>6</sup>)=C(R<sup>6</sup>), C(R<sup>6</sup>)=N, y N(R<sup>4</sup>),
- R<sup>7</sup> se selecciona entre un enlace con R<sup>6</sup>, H, halógeno, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, NHC(=O)OR<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>,  
 15 SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CN, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma opcional con NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, NHC(=O)OR<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo; y
- 20 R<sup>8</sup> se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos de forma opcional con NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>O, N[(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>C(=O)R<sup>5</sup>, NHC(=O)OR<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C(=O)R<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

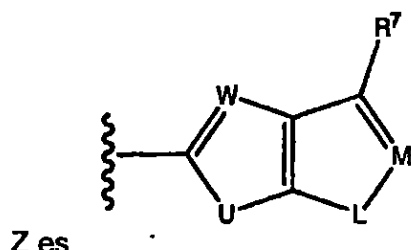
25 14 El método de la reivindicación 7 en el que Z es:

z  
z  
z  
z  
z



en la que

- U se selecciona entre S, O, y  $N(R^4)$ ;  
W se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;  
5 M se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;  
L se selecciona entre  $C(R^6)=C(R^6)$ ,  $C(R^6)=N$ , y  $N(R^4)$ ;  
 $R^7$  se selecciona entre un enlace con  $R^6$ , H, halógeno,  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, y  
10 alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo; y  
 $R^6$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos  
15 de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.
15. El método de la reivindicación 7 en el que:  
20  $R^3$  es H;  
G es  $C(H)=C(H)$ ;  
E es  $C(H)=C(H)$  o  $N=C(H)$ ;  
X es  $NHC(=O)$ , o  $OCH_2$ ; y



Z es

en laque:

- U se selecciona entre S, O, y  $N(R^4)$ ;  
W se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;  
5 M se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;  
L se selecciona entre  $C(R^6)=C(R^6)$ ,  $C(R^6)=N$ , y  $N(R^4)$ ,  
 $R^7$  se selecciona entre un enlace hacia  $R^6$ , H, halógeno,  $NR^4R^5$ ,  
 $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  
 $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, y  
10 alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma  
opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  
 $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^8$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN,  
cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, y  
 $R^8$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos  
15 de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  
 $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  
 $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.
16. El método de la reivindicación 15 en el que:  
20 E es  $C(H)=C(H)$ ;  
U es O;  
W es C(H), o  $C(CH_3)$ ,  
M es  $C(R^9)$ , donde  $R^9$  es H, halógeno, alquilo C1-C6, o CN; y  
L es  $C(H)=C(H)$ .

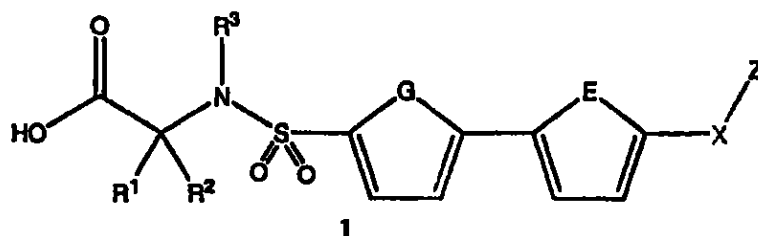
25

17. El método de la reivindicación 7 en el que  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno un alquilo C1-C6.
18. El método de la reivindicación 7 en el que  $R^3$  es H.
- 5 19. El método de la reivindicación 7 en el que  $R^4$  y  $R^5$  son cada uno un alquilo C1-C6
20. El método de la reivindicación 7 en el que G y E son cada uno  
10  $C(H)=C(H)$ .
21. El método de la reivindicación 7 en el que U es O o S.
- 22 El método de la reivindicación 7 en el que W es  $C(H)$  o  $C(CH_3)$ .
- 15 23. El método de la reivindicación 7 en el que M es  $CR^6$ .
24. El método de la reivindicación 7 en el que L es  $CH=CH$ .
- 20 25 El método de la reivindicación 7 en el que  $R^7$  es distinto de H.
26. Un método para tratar a un paciente del que se sospecha que sufre una enfermedad asociada con actividad excesiva de metaloproteinasas, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente  
25 eficaz de una biaril sulfonamida unida a un resto heteroarilo.
27. El método de la reivindicación 26 en el que dicha enfermedad es cáncer, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, degeneración macular relacionada con la edad, infarto  
30 de miocardio, úlcera corneal y otras enfermedades de la superficie ocular, hepatitis, aneurismas de aorta, tendinitis, enfermedades del sistema nervioso

central, cicatrización anormal de heridas, angiogénesis, restenosis, cirrosis, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, enfermedad injerto contra huésped, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, choque, degeneración de los discos intervertebrales, apoplejía, osteopenia, o enfermedades periodontales

5

28. El método de la reivindicación 25, en el que el compuesto tiene la fórmula 1:



en la que:

10  $R^1$  y  $R^2$  son, independientemente, H,  $\text{CH}(\text{OH})R^4$ , fenilo, heteroarilo, o alquilo C1-C6, con la condición de que, cuando  $R^1$  o  $R^2$  son  $\text{CH}(\text{OH})R^4$ , entonces Z se sustituye con  $\text{NR}^4\text{SO}_2R^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4R^5$ , heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo C3-C6;

$R^3$  es H o alquilo C1-C6;

15  $R^4$  y  $R^5$  son, independientemente en cada una de las apariciones, un enlace con el otro, H, alquilo C1-C6, o fenilo;

G y E son, independientemente, S, O,  $\text{N}(R^4)$ ,  $\text{C}(R^6)=\text{C}(R^6)$ , o  $\text{N}=\text{C}(R^6)$ ;

$R^6$  es, independientemente en cada una de las apariciones, H, halógeno,  $\text{NR}^4R^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2R^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})R^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4R^5$ ,  $\text{SO}_2R^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})R^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, o alquino C2-C6;

20 X es  $\text{N}(R^3)\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{OS}(\text{O}_2)$ ,  $\text{NHSO}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ , o  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ ; y

Z es al menos un grupo heteroarilo.

25

29. El método de la reivindicación 28, en el que  $R^1$  está sustituido con halógeno,  $CO_2R^4$ ,  $C(=O)NR^4R^5$ , fenilo o heteroarilo.

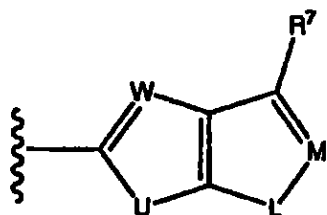
30. El método de la reivindicación 28 en el que  $R^3$  está sustituido con  $NR^4R^5$ ,  
 5  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  
 $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $CN$ , cicloalquilo,  
 heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

31. El método de la reivindicación 28 en el que  $R^6$  está opcionalmente  
 10 sustituido con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  
 $NR^4C(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ ,  
 $CN$ , fenilo o heteroarilo.

32. El método de la reivindicación 28 en el que  $Z$  es un anillo de 5 miembros  
 15

33. El método de la reivindicación 28 en el que  $Z$  es bicclico.

34. El método de la reivindicación 28 en el que  $Z$  es furano, tiofeno, pirrol,  
 pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,3-triazol,  
 20 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol,  
 1,3,4-oxadiazol y furazano, o



en la que:

- 25 U se selecciona entre S, O, y  $N(R^4)$ ;  
 W se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;  
 M se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;  
 L se selecciona entre  $C(R^6)=C(R^6)$ ,  $C(R^6)=N$ , y  $N(R^4)$ ;



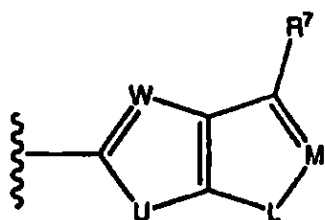
$R^7$  se selecciona entre un enlace con  $R^6$ , H, halógeno,  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma

5 opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^8$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo, y

$R^8$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

10

35. El método de la reivindicación 28 en el que Z es:



15 en la que:

U se selecciona entre S, O, y  $N(R^4)$ ;

W se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;

M se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;

L se selecciona entre  $C(R^6)=C(R^6)$ ,  $C(R^6)=N$ , y  $N(R^4)$ ;

20  $R^7$  se selecciona entre un enlace con  $R^6$ , H, halógeno,  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^8$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo; y

25

$R^8$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo

5

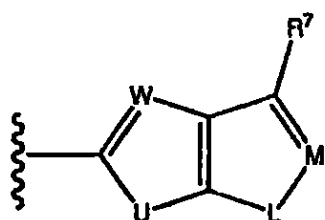
36. El método de la reivindicación 28 en el que:

$R^3$  es H,

G es  $C(H)=C(H)$ ;

E es  $C(H)=C(H)$  o  $N=C(H)$ ;

10 X es  $NHC(=O)$ , o  $OCH_2$ ; y



Z es:

en el que:

U se selecciona entre S, O, y  $N(R^4)$ ,

W se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N,

15 M se selecciona entre  $C(R^6)$ , y N;

L se selecciona entre  $C(R^6)=C(R^3)$ ,  $C(R^6)=N$ , y  $N(R^4)$ ;

$R^7$  se selecciona entre un enlace con  $R^8$ , H, halógeno,  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^4$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, y  
20 alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NHSO_2R^4$ ,  $NR^4C(=O)R^5$ ,  $NHC(=O)OR^4$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $SO_2R^4$ ,  $OR^8$ ,  $C(=O)R^4$ ,  $COOR^4$ ,  $CONR^4R^5$ , CN, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo; y

$R^8$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos  
25 de forma opcional con  $NR^4R^5$ ,  $N[(CH_2)_2]_2O$ ,  $N[(CH_2)_2]_2NR^4$ ,  $NR^4SO_2R^5$ ,

320

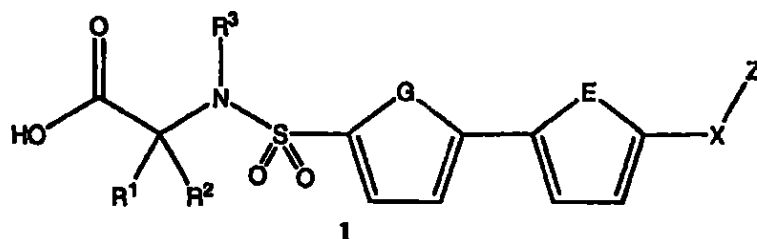
$\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

37. El método de la reivindicación 36 en el que:
- 5 E es  $\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})$ ;  
 U es O;  
 W es  $\text{C}(\text{H})$ , o  $\text{C}(\text{CH}_3)$ ,  
 M es  $\text{C}(\text{R}^9)$ , en el que  $\text{R}^9$  es H, halógeno, alquilo C1-C6, o CN; y  
 L es  $\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})$
- 10 38. El método de la reivindicación 28 en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son cada uno un alquilo C1-C6.
39. El método de la reivindicación 28 en el que  $\text{R}^3$  es H.
- 15 40. El método de la reivindicación 28 en el que  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son cada uno un alquilo C1-C6.
41. El método de la reivindicación 28 en el que G y E son cada uno
- 20  $\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})$ .
42. El método de la reivindicación 28 en el que U es O o S.
43. El método de la reivindicación 28 en el que W es  $\text{C}(\text{H})$  o  $\text{C}(\text{CH}_3)$ .
- 25 44. El método de la reivindicación 28 en el que M es  $\text{CR}^6$ .
45. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque L es  $\text{CH}=\text{CH}$ .
- 30 46. El método de la reivindicación 28 en el que  $\text{R}^7$  es distinto de H.

321  
322  
323  
324

326

47. Un compuesto con la fórmula 1:



en la que:

- 5  $R^1$  y  $R^2$  son, independientemente, H,  $\text{CH}(\text{OH})R^4$ , fenilo, heteroarilo, o alquilo C1-C6, con la condición de que, cuando  $R^1$  o  $R^2$  son  $\text{CH}(\text{OH})R^4$ , entonces Z se sustituye con  $\text{NR}^4\text{SO}_2R^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4R^5$ , heterocicloalquilo, heteroarilo o cicloalquilo C3-C6,
- $R^3$  es H o alquilo C1-C6;
- 10  $R^4$  y  $R^5$  son, independientemente en cada una de las apariciones, un enlace con el otro, H, alquilo C1-C6, o fenilo;
- G y E son, independientemente, S, O,  $\text{N}(R^4)$ ,  $\text{C}(R^6)=\text{C}(R^6)$ , o  $\text{N}=\text{C}(R^6)$ ;
- $R^6$  es, independientemente en cada una de las apariciones, H, halógeno,  $\text{NR}^4R^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2R^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})R^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,
- 15  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4R^5$ ,  $\text{SO}_2R^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})R^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4R^5$ , CN, fenilo, heteroarilo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, o alquino C2-C6;
- X es  $\text{N}(R^3)\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{OC}(=\text{O})$ ,  $\text{OS}(\text{O}_2)$ ,  $\text{NHSO}_2$ ,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$ , o  $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ ; y
- Z es al menos un grupo heteroarilo

20

48. El compuesto de la reivindicación 47 en el que  $R^1$  está sustituido con halógeno,  $\text{CO}_2R^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4R^5$ , fenilo o heteroarilo.

49. El compuesto de la reivindicación 47 en el que  $R^3$  está sustituido con

25  $\text{NR}^4R^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2R^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})R^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,

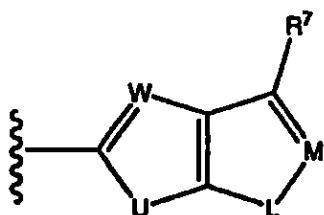
$\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

50. El compuesto de la reivindicación 47 en el que  $\text{R}^8$  está sustituido de forma opcional con  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , fenilo o heteroarilo

51. El compuesto de la reivindicación 47 en el que Z es un anillo de 5 miembros.

52. El compuesto de la reivindicación 47 en el que Z es bicíclico.

53. El compuesto de la reivindicación 47 en el que Z es furano, tiofeno, pirrol, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, isotiazol, tiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol y furazano, o



en la que:

20 U se selecciona entre S, O, y  $\text{N}(\text{R}^4)$ ;

W se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)$ , y N;

M se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)$ , y N;

L se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^3)$ ,  $\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}$ , y  $\text{N}(\text{R}^4)$ ;

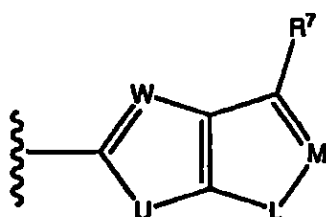
25  $\text{R}^7$  se selecciona entre un enlace con  $\text{R}^6$ , H, halógeno,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma

opcional con  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^8$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo; y

$\text{R}^8$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos  
 5 de forma opcional con  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

54. El compuesto de la reivindicación 47 en el que Z es.

10



en la que:

U se selecciona entre S, O, y  $\text{N}(\text{R}^4)$ ;

15 W se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)$ , y N;

M se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)$ , y N,

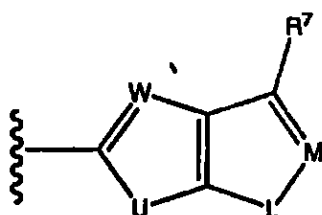
L se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^6)$ ,  $\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}$ , y  $\text{N}(\text{R}^4)$ ;

$\text{R}^7$  se selecciona entre un enlace con  $\text{R}^8$ , H, halógeno,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  
 20  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, y alquino C2-C6, cada uno sustituido de forma opcional con  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^8$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo; y

25  $\text{R}^8$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos de forma opcional con  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ ,

$\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

55. El compuesto de la reivindicación 47 en el que  
 5  $\text{R}^3$  es H;  
 G es  $\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})$ ;  
 E es  $\text{C}(\text{H})=\text{C}(\text{H})$  o  $\text{N}=\text{C}(\text{H})$ ;  
 X es  $\text{NHC}(=\text{O})$ , o  $\text{OCH}_2$ ; y



Z es:

- 10 en la que:  
 U se selecciona entre S, O, y  $\text{N}(\text{R}^4)$ ;  
 W se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)$ , y N;  
 M se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)$ , y N;  
 L se selecciona entre  $\text{C}(\text{R}^6)=\text{C}(\text{R}^6)$ ,  $\text{C}(\text{R}^6)=\text{N}$ , y  $\text{N}(\text{R}^4)$ ;  
 15  $\text{R}^7$  se selecciona entre un enlace con  $\text{R}^6$ , H, halógeno,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COCR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, y alquinilo C2-C6, cada uno sustituido de forma opcional con  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  
 20  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo; y  
 $\text{R}^6$  se selecciona entre H, fenilo, heteroarilo, y alquilo C1-C6, sustituidos de forma opcional con  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{O}$ ,  $\text{N}[(\text{CH}_2)_2]_2\text{NR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  
 25  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{CN}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenilo o heteroarilo.

56. El compuesto de la reivindicación 55 en el que:  
 E es C(H)=C(H);  
 U es O;  
 W es C(H), o C(CH<sub>3</sub>),  
 5 M es C(R<sup>9</sup>), en el que R<sup>9</sup> es H, halógeno, alquilo C1-C6, o CN, y  
 L es C(H)=C(H).
57. El compuesto de la reivindicación 47 en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno un  
 alquilo C1-C6.
- 10 58. El compuesto de la reivindicación 47 en el que R<sup>3</sup> es H.
59. El compuesto de la reivindicación 47 en el que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno un  
 alquilo C1-C6.
- 15 60. El compuesto de la reivindicación 47 en el que G y E son cada uno  
 C(H)=C(H)
61. El compuesto de la reivindicación 47 en el que U es O ó S.
- 20 62. El compuesto de la reivindicación 47 en el que W es C(H) o C(CH<sub>3</sub>).
63. El compuesto de la reivindicación 47 en el que M es CR<sup>6</sup>.
- 25 64. El compuesto de la reivindicación 47 en el que L es CH=CH.
65. El compuesto de la reivindicación 47 en el que R<sup>7</sup> es distinto de H.
66. El compuesto de la reivindicación 47 que es N-({4'-[(1-benzofuran-2-  
 30 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)glicina; ácido L-2-{4'-[(benzofuran-2-  
 carbonil)-amino]-bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; N-({4'-[(1H-indol-2-

1  
 2  
 3  
 4  
 5  
 6  
 7  
 8  
 9  
 10  
 11  
 12  
 13  
 14  
 15  
 16  
 17  
 18  
 19  
 20  
 21  
 22  
 23  
 24  
 25  
 26  
 27  
 28  
 29  
 30  
 31  
 32  
 33  
 34  
 35  
 36  
 37  
 38  
 39  
 40  
 41  
 42  
 43  
 44  
 45  
 46  
 47  
 48  
 49  
 50



- ilcarbonil]amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]glicina, (4'-{[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-{[(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina, N-[(4'-{[(5-nitro-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-{[(5-amino-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina, N-[(4'-{[(5-{[(metilsulfonil]amino}-1-benzofuran-2-il)-carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina, N-[(4'-{[(5-(acetilamino)-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina, 4'-[(5-bencenosulfonilamino-benzofuran-2-carbonil)-amino]-bifenil-4-sulfonil-L-valina; N-[(4'-{[(4-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; 4'-[(benzo[*b*]tiofen-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina; 4'-[(4-benciloxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina; 4'-[(4-(1-carboxi-etoxi)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonil-L-valina; N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-asparagina, ácido L-2-(4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-histidina; N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-leucina; ácido L-2-(4'-[(benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-[(4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-prop-1-inil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico, ácido L-2-(4'-[(4-(3-metoxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido 2-(4'-[(4-ciclopropil-etinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, ácido L-2-(4'-[(4-(2-ciclopropil-etil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-[(4-(3-metoxi-Z-propenil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-[(4-(3-hidroxi-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-[(4-(3-hidroxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-(4'-[(3-metil-4-(4-metil-pent-1-inil)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-

- sulfonilamino)butírico; ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(4-metil-pentil)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido L-2-(4'-{[4-(3-metoxi-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-(3-dimetilamino-propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-etinil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-(3,3-dimetil-but-1-inil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido L-2-(4'-{[4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-(metanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-hidroxi-2-(4-{5-[4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}piridin-2-il)bencenosulfonilamino)butírico; ácido L-2-(4-{5-[4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}piridin-2-il)bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4-{5-[4-ciano-3-metilbenzofuran-2-carbonil]amino}piridin-2-il)bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido D-2-(4'-{[4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-ciano-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonil)-metil-amino)-3-metil-butírico, sal de trietilamina del ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-metilcarbamoil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)butírico; sal de trietilamina del ácido 2-(4'-{[4-dimetilcarbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, ácido L-2-(4'-{[4,6-dimetoxi-3,7-dimetil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido 2-(4'-{[5-bromo-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-carbamoil-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-(4'-{[4-(ciclopropanocarbonil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino}bifenil-4-

- sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-{4'-[(4-acetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propionilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido L-2-{4'-[(4-isobutirilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido L-2-{4'-[(4-ciclopropilmetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-2-{4'-[(1H-benzoimidazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido L-2-{4'-[(4-sec-butoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido L-2-{4'-[(4-(acetil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido L-2-{4'-[(4-(3,3-dimetil-butil)-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-2-{4'-[(3-etil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-2-{4'-[(4-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-metilamino-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido L-2-{4'-[(4-amino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-2-{4'-[(4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-pirrolidin-1-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido L-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido L-3-hidroxi-2-{4'-[(4-metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroacetilamino)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido L-2-{4'-[(4-etanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(propan-2-

- sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico;  
 ácido L-2-(4'-{[4-(etanosulfonil-metil-amino)-3-metil-benzofuran-2-  
 carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, ácido L-2-{4'-{[4-  
 bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-  
 5 sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-(4'-{[3-metil-4-(tiofen-2-  
 sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico;  
 ácido L-2-(4'-{[4-(1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrazolidin-2-il)-3-metil-benzofuran-2-  
 carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido D-3-metil-2-(4'-{[3-  
 metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido D-2-(4'-  
 10 [(benzofuran-2-carbonil)metil-amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; 4-  
 {5-[(benzofuran-2-carbonil)amino]piridin-2-il)bencenosulfonil-L-valina; N-({4'-[(1-  
 benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-D-valina; N-({4'-  
 [(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-L-valina; N-  
 ({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metilglicina,  
 15 ácido (S)-2-(4'-{[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil]amino)bifenil-4-  
 sulfonilamino)-3-metil-butírico; N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-  
 bifenil-4-il)sulfonil)-N-(piridin-3-ilmetil)-L-valina; N-({4'-[(1-benzofuran-2-  
 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-(2-morfolin-4-iletíl)-L-valina, N-[(4'-  
 {[(3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-  
 20 [(4'-{[(5-bromo-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-  
 valina; N-[(4'-{[(4-metil-3,4,5,6-tetrahidrofuro[4,3,2-ef][3]benzazepin-2-  
 il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-{[(5-etil-4-metoxi-3-  
 metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-  
 {[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-  
 25 valina; N-[(4'-{[(5-etil-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-  
 1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-{[(4-benciloxi-5-etil-3-metil-1-benzofuran-  
 2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-{[(5-etil-4-hidroxi-3-  
 metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-  
 {[(4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino}-1,1'-  
 30 bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-{[(4-(hidroximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-  
 il)carbonil]amino}-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-{[(3,4-dimetil-1-

- benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-(1,2-dihidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-metil-N-[(4'-[(3-metil-4-vinil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-(1,2-dihidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-N-metil-L-valina; N-[(4'-[(4-(metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valinato; N-[(4'-[(4-isopropoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(5-metoxi-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; ácido (S)-2-{4'-[(4-metoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-propoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-2-{4'-[(4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-fenil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(3-nitro-fenil)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-morfolin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-isopropoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-

- carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido (S)-2-{4'-[(5,7-dicloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-(1-cloro-vinil)-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-acetil-4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido (S)-2-{4'-[(5-metil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-hidroximetil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(4-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-metil-benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-clorobenzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(5-trifluorometil-benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico; 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)-3,5-dimetil-bifenil-4-il éster del ácido D-benzofuran-2-carboxílico; 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido D-3-metil-benzofuran-2-carboxílico; 4'-(1-carboxi-2-metil-propilsulfamoil)bifenil-4-il éster del ácido benzofuran-2-carboxílico; ácido D-2-{4'-(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido D-2-{4'-(benzotiazol-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido D-3-metil-2-{4'-(1-metil-1H-bencimidazol-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino}butírico;

- ácido D-3-metil-2-[4'-(3-metil-benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]butírico; ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-ilmetoxi)-3'-metoxi-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico; ácido D-2-[4'-(benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico; ácido L-2-[4'-(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico, ácido L-2-[4'-(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-il-metoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico; N-[[4'-(2-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-D-valina, N-[[4'-(3-furoiloxi)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-D-valina, ácido L-2-[4'-(4-etil-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico, N-[[4'-(4-(3-metoxipropil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metoxi]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina; N-[[4'-(5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metoxi]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina; N-[[4'-(5-bromo-4-isopropoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)-metoxi]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-D-valina, N-[[4'-(5-bromo-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)metil]amino]-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-valina; ácido L-2-[4'-(benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido D-2-[4'-((benzotiazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-[4'-((nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido L-3-metil-2-[4'-((1-metil-nafto[2,1-b]furan-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido L-3-metil-2-[4'-((3-metil-4-fenoxi-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido L-2-[4'-((4-etoxicarbonilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-[4'-((4-metoxicarbonilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-[4'-((4-carboximetoxi-3-metilbenzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-[4'-((3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil]amino]bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido L-2-[4'-((4-hidroxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-2-[4'-((1-etil-1H-bencimidazol-2-carbonil)amino]piridin-2-il]bencenosulfonilamino)-3-metil-butírico; N-[[4'-((1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil]-L-

335  
 336  
 337  
 338  
 339  
 340  
 341  
 342  
 343  
 344  
 345  
 346  
 347  
 348  
 349  
 350  
 351  
 352  
 353  
 354  
 355  
 356  
 357  
 358  
 359  
 360  
 361  
 362  
 363  
 364  
 365  
 366  
 367  
 368  
 369  
 370  
 371  
 372  
 373  
 374  
 375  
 376  
 377  
 378  
 379  
 380  
 381  
 382  
 383  
 384  
 385  
 386  
 387  
 388  
 389  
 390  
 391  
 392  
 393  
 394  
 395  
 396  
 397  
 398  
 399  
 400

[illegible]



100

- benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metil-L-alanina; ácido  
 1-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-  
 il)sulfonil)amino]ciclopentanocarboxílico; N-({4'-[(1-benzofuran-2-  
 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-N-metilvalina, N-({4'-[(1-benzofuran-2-  
 5 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-3-metil-L-valina; N-({4'-[(1-benzofuran-  
 2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-2-metilleucina, ácido N-({4'-[(1-  
 benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-D-glutámico, ácido (2R)-  
 [({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-  
 (fenil)acético; ácido [(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-  
 10 il)sulfonil)amino]-(tien-2-il)-acético; ácido (2S)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-  
 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-5-metoxi-5-oxopentanoico;  
 ácido 3-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-3-  
 fenilpropanoico; ácido 2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-  
 il)sulfonil)amino]-4-fenilbutanoico; N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-  
 15 bifenil-4-il)sulfonil)-L-tirosina; N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-  
 bifenil-4-il)sulfonil)-D-tirosina; ácido (2S)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-  
 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico;  
 ácido (2R)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-  
 il)sulfonil)amino]-4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico, ácido (2S)-[(4'-[(1-benzofuran-  
 20 2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-  
 acético; N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-O-  
 metil-L-tirosina; ácido [(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-  
 il)sulfonil)amino]-(1-metil-1H-indol-5-il)-acético; ácido [(4'-[(1-benzofuran-2-  
 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino](1-benzotien-5-il)-acético, N-({4'-  
 25 [(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-4-nitro-L-fenilalanina;  
 N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-3-(2-naftil)-  
 alanina; N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-β-  
 metilfenilalanina; N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-  
 il)sulfonil)-N-metil-L-triptófano; N-2-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-  
 30 bifenil-4-il)sulfonil)-N-5-fenilglutamina; N-({4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-  
 1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-4,4,4,4',4',4'-hexafluorovalina, 4-amino-N-({4'-[(1-

benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-fenilalanina; ácido  
 (2R)-2-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)amino]-5-  
 (benciloxi)-5-oxopentanoico; N-[(4'-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-1,1'-  
 bifenil-4-il)sulfonil)-1-bencil-L-histidina; o N-[(4'-[(1-benzofuran-2-  
 5 ilcarbonil)amino]-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil)-O-bencil-L-tirosina.

67. El compuesto de la reivindicación 47, que es ácido L-2-(4'-[4-(3-metoxi-  
 propil)-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-  
 butírico; ácido L-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(3-metil-isoxazol-5-il)benzofuran-2-  
 10 carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico; ácido D-2-(4'-[4-  
 metanosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-  
 sulfonilamino)-3-metil-butírico, ácido L-2-(4'-[(4-ciclopropilmetoxi-3-metil-  
 benzofuran-2-carbonil)amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, ácido L-3-  
 metil-2-(4'-[3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-  
 15 sulfonilamino)butírico; ácido L-2-(4'-[(4-dimetilamino-3-metil-benzofuran-2-  
 carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico, ácido L-2-(4'-[(4-  
 bencenosulfonilamino-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino)bifenil-4-  
 sulfonilamino)-3-metil-butírico; ácido L-3-metil-2-(4'-[3-metil-4-(tiofen-2-  
 sulfonilamino)benzofuran-2-carbonil]amino)bifenil-4-sulfonilamino)butírico; N-  
 20 [(4'-[(5-etil-4-metoxi-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-  
 il)sulfonil]-L-valina, N-[(4'-[(4-etil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-  
 bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(5-etil-4-hidroxí-3-metil-1-benzofuran-2-  
 il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-(2,2-dimetil-1,3-  
 dioxolan-4-il)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-  
 25 L-valina; N-[(4'-[(3,4-dimetil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-  
 il)sulfonil]-L-valina, N-[(4'-[(4-acetil-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-  
 1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(4-(1-hidroxietil)-3-metil-1-benzofuran-  
 2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina; N-[(4'-[(3-metil-4-vinil-1-  
 benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-L-valina, N-[(4'-[(4-  
 30 (metoximetil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-bifenil-4-il)sulfonil]-  
 L-valina; N-[(4'-[(4-(1-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il)carbonil]amino)-1,1'-

- bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina; N-{[4'-{[4-(2-metoxietil)-3-metil-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1,1'-bifenil-4-il]sulfonil}-L-valina; ácido (S)-2-{4'-[(4-etoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-3-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-piridin-4-il-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico, ácido (S)-2-{4'-[(4-furan-3-il-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-cloro-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido (S)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (R)-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-yodo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-ciano-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico; ácido (S)-2-{4'-[(5-metil-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(benzooxazol-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido D-2-{4'-[(5-bromo-4-metoxi-3-metil-benzofuran-2-ilmetoxi)bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico; ácido L-2-{4'-[(4-etoxicarbonilmetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido L-2-{4'-[(4-carboximetoxi-3-metil-benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}-3-metil-butírico, ácido L-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(1-metil-3-fenil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico; y ácido (S)-3-metil-2-{4'-[(3-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)benzofuran-2-carbonil)amino]bifenil-4-sulfonilamino}butírico.

68. Una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la reivindicación 47 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

69. El método de la reivindicación 26 en el que dicha enfermedad es osteoartritis, artritis reumatoide, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica

...



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**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] 39
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

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 [ ]

FERNANDO BESARANO  
Firma Responsable

Fecha 7 JUN -6

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador. 3 82 08 40  
Fax 350 52 20  
E-mail [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D C , Colombia

343

346

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
LLOREDA ALICIA  
Apoderado(a) y/o Representante de  
WYETH

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 6 55032           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2003/040835 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 04/07/2006        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 9641              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CEBEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha \_\_\_\_\_  
adpall 10-1 SET. 2006