

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 615**

51 Int. Cl.:

<b>C04B 35/632</b>	(2006.01)	<b>C07D 233/84</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07C 323/25</b>	(2006.01)	<b>C07D 239/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 205/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 263/58</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/192</b>	(2006.01)
<b>C07D 207/16</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/36</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/13</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/46</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/74</b>	(2006.01)		
<b>C07D 211/60</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/64</b>	(2006.01)		
<b>C07D 211/74</b>	(2006.01)	<b>C07D 335/02</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/70</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)	<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 233/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2004 E 10178948 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2308812**

54 Título: **Promotores de la apoptosis que contienen N-acilsulfonamida**

30 Prioridad:

**13.11.2003 US 519695 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.05.2014**

73 Titular/es:

**ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)  
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue  
New Providence, Nassau, BS**

72 Inventor/es:

**BRUNCKO, MILAN;  
DING, HONG;  
ELMORE, STEVEN;  
KUNZER, AARON R.;  
LYNCH, CHRISTOPHER L.;  
MCCLELLAN, WILLIAM;  
PARK, CHEOL-MIN;  
PETROS, ANDREW;  
SONG, XIAOHONG;  
WANG, XILU;  
TU, NOAH y  
WENDT, MICHAEL D.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 461 615 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Promotores de la apoptosis que contienen N-acilsulfonamida.

5 **Campo de la invención**

Esta invención pertenece a las combinaciones farmacéuticas que comprenden compuestos que inhiben la actividad de los miembros de la familia de las proteínas anti apoptóticas y uno o más agentes terapéuticos adicionales, y sus usos para la preparación de medicamentos para tratar enfermedades en cuyo curso se expresan uno o más de uno de los miembros de la familia de las proteínas anti apoptóticas.

**Antecedente de la invención**

Los miembros de la familia de las proteínas anti apoptóticas se asocian con varias enfermedades. Existe por tanto una necesidad de compuestos que inhiban la actividad de uno o más de los miembros de la familia de las proteínas anti apoptóticas en las técnicas terapéuticas.

El documento WO 02/24636 desvela las N- Benzoyl arilsulfonamidas que son inhibitoras de Bcl-X<sub>L</sub> y que son útiles para promover la apoptosis. También desvela las composiciones que inhiben Bcl-X<sub>L</sub> y procedimientos para promover la apoptosis en un mamífero.

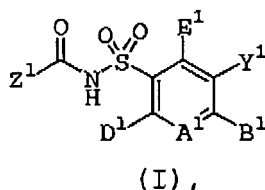
M. Shibata y col. "Clinical Potential of Biological Response with Modifiers Combined with Chemotherapy for Gastric Cancer" in Digestive Surgery 2002, 19: 255-260 revisa los resultados de unos estudios clínicos que añaden la administración PSK u OK-423 a los tratamientos quimioterapéuticos (predominantemente tratamientos de combinación con MMC, 5-FU y/o tegafur) en el caso de cáncer de estómago. El documento WO 02/098848 desvela ciertas benzoil sulfonamidas y sulfonil benzamidinas para su uso como agentes antitumorales.

Thomas H, Corbett y col. desvelan en "Discovery and preclinical antitumor efficacy evaluations of LY32262 and LY33169" Investigational New Drugs, Vol. 21, febrero 2003 (2003-02), páginas 33-45, XP002326753, el descubrimiento de un nuevo agente antitumoral (LY32262) (N- [2,4- diclorobenzoil] fenil sulfonamida) y de un análogo cercano del mismo (LY33169).

**Resumen de la invención**

Por lo tanto, una realización de esta invención pertenece a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de

(a) un compuesto que tiene la fórmula (I)



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>);

A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)NH<sub>2</sub> o C(O)OCH<sub>3</sub>;

B<sup>1</sup> es R<sup>1</sup>, OR<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub> o NR<sup>1</sup>C(O)N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>;

45 D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>;

E<sup>1</sup> es H, F o Cl;

Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, o

B<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup>, junto con los átomos a los que están unidos, son imidazol o triazol;

50 R<sup>1</sup> es fenilo, pirrolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahydrofuranoílo, tetrahidropirano, tetrahidropirano o R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>6</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes espiroalquilo C<sub>4</sub>, espiroalquilo C<sub>5</sub>, R<sup>7</sup>, OR<sup>7</sup>, SR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, NHR<sup>7</sup>, N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, C(O)R<sup>7</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>7</sup>, NHC(O)R<sup>7</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, NHC(O)OR<sup>7</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NHC(O)CH(CH<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>, OH, C(O)OH o NH<sub>2</sub> independientemente seleccionados;

55 R<sup>7</sup> es fenilo, furano, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzotiazolilo, ciclopropilo, ciclohexilo, azetidino, morfolino, piperazino, piperidinilo, tiomorfolino, tiomorfolino sulfona 7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 4,5-dihidro-1H-imidazolilo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo o R<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con

- uno o dos o tres sustituyentes R<sup>12</sup>, OR<sup>12</sup>, N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, C(O)N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, OH, C(O)OH, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;  
R<sup>12</sup> es 1,3-benzodioxolilo, piridinilo, morfolinilo o alquilo C<sub>1</sub>;
- 5 Z<sup>1</sup> es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con ciclohexenilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo o octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo, cada uno de los cuales está sustituido con CH<sub>2</sub>R<sup>37</sup>, C (espiroalquil C<sub>2</sub>) (R<sup>37</sup>) o C(O)R<sup>37</sup>;
- R<sup>37</sup> es fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo o 3,6-dihidro-2H-piranilo, cada uno de los cuales está sustituido con R<sup>41</sup>, NHR<sup>41</sup>, N (R<sup>41</sup>)<sub>2</sub>, NHC (O) OR<sup>41</sup> o SR<sup>41</sup>;
- 10 R<sup>41</sup> es fenilo, naftilo, ciclohexilo, morfolinilo, piperidinilo, tienilo, piridinilo, quinolinilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolilo, isoindolinilo, 1,3-oxazolidin-2-onilo o R<sup>45</sup>;
- R<sup>45</sup> es alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con fenilo;  
donde los restos representados por B<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> juntos están sustituidos con alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>4</sub>, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes SR<sup>55</sup> o N(R<sup>55</sup>)<sub>2</sub> independientemente seleccionados, donde R<sup>55</sup> se selecciona independientemente entre fenilo o alquilo C<sub>1</sub>;
- 15 los restos representados por R<sup>1</sup> están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes R<sup>50</sup>, OR<sup>50</sup>, SR<sup>50</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, CO(O)R<sup>50</sup> u OCF<sub>3</sub> independientemente seleccionados, donde R<sup>50</sup> es fenilo, alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub> o alquilo C<sub>4</sub>;
- los restos representados por R<sup>7</sup> están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes R<sup>50</sup>, OR<sup>50</sup>, C(O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, CO(O)R<sup>50</sup>, C(O)R<sup>50</sup>, C(O)OH, C(O)NHOH, OH, NH<sub>2</sub>, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, donde R<sup>50</sup> es fenilo, tetrazolilo o R<sup>54</sup>, donde R<sup>54</sup> es alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub> o alquilo C<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con fenilo;
- 20 los restos fenilo y piridinilo de Z<sup>1</sup> están adicionalmente sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes F, Br, Cl o I independientemente seleccionados;
- 25 los restos ciclohexenilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo y octahidropirrolol[3,4-c]pirrolilo de Z<sup>1</sup> están adicionalmente sin sustituir o sustituidos con OR<sup>54</sup>, donde R<sup>54</sup> es alquilo C<sub>1</sub> o alquilo C<sub>2</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con N(alquil C<sub>1</sub>)<sub>2</sub>, morfolinilo, piperidinilo o piperidinilo;
- los restos representados por R<sup>37</sup> están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>, F, Br, Cl o I independientemente seleccionados; y
- 30 los restos representados por R<sup>41</sup> están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes R<sup>50</sup>, OR<sup>50</sup>, SR<sup>50</sup>, N(R<sup>50</sup>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, CN, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, donde R<sup>50</sup> es fenilo o R<sup>54</sup>, donde R<sup>54</sup> es alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub> o alquilo C<sub>3</sub>, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con N(alquil C<sub>1</sub>)<sub>2</sub> o morfolinilo; y
- 35 (b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o mas agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, decarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etoposido, fludarabina, irinotecán, ciclofosfamida, hidroxorubicina, vincristina, prednisona, paclitaxel, rapamicina y rituximab.
- 40 En otra realización de la composición farmacéutica que se ha definido anteriormente, el compuesto que tiene la fórmula (I) se selecciona entre los siguientes:
- (1) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-trifluorometoxi)fenil)sulfanil) metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-ilo, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil) piperidin-4-ilo, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil) sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F,
- 65

Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil) piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-bromofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenil-carbonilo, 4-(4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(4-(4-clorofenil)piridin-5-il)metil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo;

(2) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil) metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-ilo, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil) piperidin-4-ilo, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil) sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il) propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonil4-(4-(2-ciclohex-1-ilfenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;

(3) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil) metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-ilo, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-

dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-  
 ((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-  
 ((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 5 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-  
 (etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-  
 10 fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F,  
 Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-  
 (2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-  
 15 il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil)piperazin-1-  
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-  
 fluorofenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-  
 fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(isopropilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo,  
 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)ciclopent-1-en-1-  
 20 ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-  
 metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-  
 il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-  
 25 diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-  
 (2-(4-(metilsulfanil)fenil)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfonilfenil)fenilmetil)piperazin-1-  
 il)fenilcarbonilo o 4-(4-((2-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;  
 (4) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup>  
 30 es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-  
 (dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,  
 (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-  
 (2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 35 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-  
 oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino,  
 (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-  
 (trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,  
 40 (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperidin-4-  
 iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilol,  
 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-  
 dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-  
 ((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 45 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-  
 ((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-  
 (etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-  
 50 fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F,  
 Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(5-metil-tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-  
 metilsulfanilfenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-  
 55 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(2-(morfolin-1-  
 il)etoxi)-fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-  
 (4-(2-(naft-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-2-il)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-  
 (2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)  
 60 fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-  
 ((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-  
 (dimetilamino)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-((2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-  
 (fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-  
 65 il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-  
 il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo;  
 (5) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup>  
 es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-  
 (dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,  
 (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-  
 (2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-

((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-ilo, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-ilo, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(pirid-3-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-8-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-4-metoxipiperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;

(6) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletoxicarbonil)piperidin-4-ilo, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-ilo, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-bromofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo;

(7) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,

(1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil) metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-pentilamino, 1-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil) piperidin-4-iloxi, (1R)-3-(2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil) sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il) fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonil-4-(2-(ciclohex-1-ilfenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletoxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;

(8) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((Fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil) metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R) -3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil) piperidin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil) piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-fluorofenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(isopropilamino)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-

metoxifenil)fenil-metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(metilsulfonil)-fenil)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfonilfenil) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-((2-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo;

(9) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde  $A^1$  es  $C(A^2)$ ;  $A^2$  es H, F, CN,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OCH_3$  o  $C(O)NH_2$ ;  $B^1$  es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil) metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil) etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino;  $D^1$  es H, F, Cl o  $CF_3$ ;  $E^1$  es H, F o Cl;  $Y^1$  es H, CN,  $NO_2$ , F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NH_2$  o  $C(O)NH_2$ ; y  $Z^1$  es 4-(4-(2-(5-metiltien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(2-(morfolin-1-il)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-((2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)fenilcarbonilo;

(10) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde  $A^1$  es  $C(A^2)$ ;  $A^2$  es H, F, CN,  $C(O)OH$ ,  $C(O)OCH_3$  o  $C(O)NH_2$ ;  $B^1$  es (1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-3-(dietil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino; (R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (3R)-5-(N-((dimetilamino)metilcarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propoxi, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((pirimidin-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((1,3-tiazol-2-il)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetil-amino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dimetilamino)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil) metil)propilamino, (1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((1,1-dimetil-etoxi)carbonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, 1-(1,1-dimetiletotoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etilamino, (1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino, 1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etilo, 4,4-dimetilpiperidin-1-ilo, (R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-il-sulfanil)etilamino, (1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, 1,1-dimetil-2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, (1R)-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-(etoxicarbonil)piperidin-4-iloxi, (1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino;  $D^1$  es H, F, Cl o  $CF_3$ ;  $E^1$  es H, F o Cl;  $Y^1$  es H, CN,  $NO_2$ , F,



- Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(pirid-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-8-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il) fenilmetil)-4-metoxipiperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometil-fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;
- (11) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-(dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletal)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietyl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metil-fenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletal)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-9-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-7-(tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-bromofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-di-hidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il) metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)-fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)metil)propilamino, 4-(4-(4-(4-clorofenil)piridin-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo;
- (12) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2,1-dimetiletal)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil) amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietyl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-

(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metil-fenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletíl)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino))amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)-metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1 es H</sup>, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil) hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidin-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonil-4-(2-ciclohex-1-ilfenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenil-carbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletóxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo;

(13) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (metil)(ciclohexilmetil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-(dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil) amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)-(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metil-fenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletíl)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino))amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((tienilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(2-(4-(dimetilamino)fenil) fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)-3-fluorofenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(isopropilamino)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)

ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-ilfenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(metilsulfonil)-fenil)metil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfonilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-((2-(4-metil-sulfonilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;

(14) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>) A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-(dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil) amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)-(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metil-fenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-metilpiperazin-4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino))amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(5-metiltien-2-il) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenil-metil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(morfolin-1-il)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-1-il)fenil-metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil) piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-((2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenil-metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo;

(15) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-(4-(hidroxiaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, isopropilamino, (1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propilamino, (4-metoxiciclohex-1-il)metil)amino, (R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-carboximetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (metil)(ciclohexil)amino, (1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (3R)-3-(N-metil-N-(dimetilcarbonilmetil))-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(1,2-difenil) amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-((difenilmetil)amino)carbonil)-N-metilamino, (2-metilfuran-3-il)sulfanil)-(1,1-espirobutil)etilamino, (1R)-3-(N-metil-N-(2-hidroxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(N-metil-N-isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (N-metil-N-(4-metoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, 1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-ilamino, (N-metil-N-(4-metil-fenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(2-metilfenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 1-metilpiperidin-4-iloxi, (N-metil-N-((S)-1-feniletil)amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(4-

metilpiperazin-4-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(morfolin-1-il))amino)carbonil)-N-metilamino, (N-metil-N-(1-fenil-2-(N,N-dimetilamino))amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1S)-1-metil-2-((fenilsulfanil)metil)etilamino, (1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil) butilamino, (1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-5-((metilsulfonilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentilamino, (1R)-3-(4-(metilsulfonilaminocarbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, 2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etilamino, (N-metil-N-(4-trifluorometoxifenil)amino)carbonil)-N-metilamino, (1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(metil)fenil)sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propilamino, (1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenil-metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(pirid-3-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-8-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)-4-metoxipiperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo; (16) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidin-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenil-sulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R) 3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenil-sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil) piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil) ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofurano-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofurano-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenil-sulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-2-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletilamino, 2-(fenil-sulfanil)-1,1-espiropentiletetilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(benzofuran-2-il)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-bromociclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenil-carbonilo, 4-(2-bromociclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-bromofenil)fenilmetil) piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenilmetilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)naft-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(4-clorofenil)piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilcicloprop-1-il)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)ciclohex-1-en-1-il)fenilcarbonilo;

(17) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(pirimidín-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenil-sulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenil-sulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil) piperidín-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil) piperidín-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil) ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil) amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofurano-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofurano-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)-amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridín-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenil-sulfanil)metil)-3-((2-(piridín-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridín-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridín-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidín-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidín-1-il)propilamino, (1R)-2-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridín-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridín-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidín-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletilamino, 2-(fenil-sulfanil)-1,1-espiropentiletilamino, piperidín-4-iloxi, (1-propilpiperidín-4-il)etilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridín-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidín-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(5-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)hexahidropirrol[3,9-c]pirrol-2(1H)-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidín-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-piperazin-1-il)-3,5-difluorofenil-carbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-clorofenil) fenilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorofenilcarbonilo, 2-(4-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)piridín-5-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)piperidín-4-il)fenilcarbonilo, 5-(4-(2-(4-clorofenil)fenil-metil)piperazin-1-il)piridín-2-ilcarbonilo, 4-(1-(2-(4-clorofenil)fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridín-4-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-ilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(ciclohex-1-il-fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-cianofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3,4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2,4-difluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) fenilmetil) piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(1,1-dimetiletóxicarbonilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(3-(dimetilamino)fenil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;

(18) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidín-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenil-sulfanil)metil)-propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolin-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil) piperidín-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidín-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil) ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil) amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofurano-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofurano-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridín-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-

((fenil-sulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino), (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletetilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletetilamino, 2-(fenil-sulfanil)-1,1-espiropentiletetilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(2-(4-(dimetilamino)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(dimetil-amino)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-((4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-(isopropilamino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(isopropilsulfanil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenil-carbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)ciclopent-1-en-1-ilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(3-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)fenilmetil)piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metil-4-diclorofenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(2-metilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(metilsulfonil)fenil)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfonilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-metilsulfonilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo;

(19) un compuesto que tiene la fórmula (I), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>); A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidin-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenil-sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolín-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenil-sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolín-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperadín-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-2-ilamino, 2-(fenilsulfanil)ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolín-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofurano-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofurano-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)-amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolín-4-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenil-sulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino), (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletetilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletetilamino, 2-(fenil-sulfanil)-1,1-espiropentiletetilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; y Z<sup>1</sup> es 4-(2-(5-metiltien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenil)fenilcarbonil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((2-(4-metilsulfanilfenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-metilsulfanilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(2-(morfolín-1-il)etoxi)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(morfolín-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(naft-2-il) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonil 4-(4-(2-(4-fenoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il) fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(2-((fenilmetil)amino)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-((2-(fenil)fenilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(morfolín-1-il)etoxi))piperidin-1-

il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(3-(fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-(fenil)fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo; y  
 (20) un compuesto que tiene la fórmula (1), o sales terapéuticamente aceptables del mismo, donde A<sup>1</sup> es C(A<sup>2</sup>)  
 5 A<sup>2</sup> es H, F, CN, C(O)OH, C(O)OCH<sub>3</sub> o C(O)NH<sub>2</sub>; B<sup>1</sup> es (1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonilmetil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(dimetilamino)-1-((pirimidin-1-ilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-((1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(diisopropilamino)-1-((fenil-sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(1,1-dioxotiomorfolín-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(N-metil-N-(1,1-dimetiletíl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino,  
 10 (1R)-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenil-sulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(morfolín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-oxo-3-(2-(morfolín-1-il)etil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (2-fenoxietil)amino, 4-(1-(fenilmetil) piperidin-4-il)amino, 4-(1-(fenilmetil)piperidin-4-il)metilamino, (4-fenil-1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino, (1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, (1S,2R)-2-(fenilsulfanil)ciclohex-1-ilamino, 2-(fenilsulfanil) ciclopentilamino, 2-(fenilsulfanil)etoxi, 2-(fenilsulfanil)etilamino, 2-(fenilsulfonil)etilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(morfolín-4-il)propilamino, (1R)-2-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, 4-(fenilsulfonil)tetrahidrofurano-3-ilamino, 4-(fenilsulfanil)tetrahidrofurano-3-ilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino, (1S)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolín-4-il)propilamino,  
 15 (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenil-sulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propilamino, (1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propilamino, (1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etilamino, (3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-ilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espirobutiletilamino, 2-(fenilsulfanil)-1,1-espiroetiletilamino, 2-(fenil-sulfanil)-1,1-espiropentiletilamino, piperidin-4-iloxi, (1-propilpiperidin-4-il)metilamino, piran-4-ilamino, 2-(piridin-4-ilsulfanil)etilamino, 2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etilamino, 1,1-espirobutil-2-(fenilsulfanil)etilo, 2-(tien-2-ilsulfanil)etilamino, sulfanilpiran-4-ilamino, (1R)-3-(2-(2H-tetrazol-3-il)pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino, (1R)-3-(3-(2H-tetrazol-3-il)azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamino o 2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etilamino; D<sup>1</sup> es H, F, Cl o CF<sub>3</sub>; E<sup>1</sup> es H, F o Cl; Y<sup>1</sup> es H, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub> o C(O)NH<sub>2</sub> y Z<sup>1</sup> es 4-(4-(2-(fenil)fenilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi))piperidin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-((1-fenilo, -1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(piperidin-1-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(pirid-3-il) fenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-3-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(quinolin-8-ilfenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(tien-2-il)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo, 4-(4-(2-(4-trifluorometoxifenil)fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo o 4-(4-(2-(4-trifluorometilfenil) fenilmetil)piperazin-1-il)fenilcarbonilo.

45 En otra realización de la combinación farmacéutica que se ha definido anteriormente, el compuesto que tiene la fórmula (I) se selecciona entre:

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil) piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 55 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4'-fenil-1,1'-bifenil-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 60 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolín-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 65 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)

bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 10 N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro-4-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-  
 il)propil)amino)bencenosulfonamida,  
 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil) etil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((1,3-tiazol-2-  
 ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-  
 ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)  
 metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 ácido (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-  
 (fenilsulfanil)butanoico,  
 35 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-4-  
 (fenilsulfanil)butanamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil) piperazin-1-  
 il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfanil)tetrahidro-3-  
 furanil)amino)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-hidroxi-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 45 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(2-naftil)encil)piperazin-1-il) benzoil)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(1-naftil)encil)piperazin-1-il) benzoil)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((3'-ciano(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((3'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-  
 il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((3'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida  
 55 N-(4-(4-((2'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 60 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(3-tienil)encil)piperazin-1-  
 il)benzoil)bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piridin-3-il)encil)piperazin-1-  
 il)benzoil)bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-8-il)encil)piperazin-1-  
 il)benzoil)bencenosulfonamida,  
 65 N-(4-(4-(2-(1-benzofuran-2-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-



((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-3-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 5 N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 10 N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)ciclopentil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 15 N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 20 N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bi-fenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 25 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bi-fenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 30 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bi-fenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 35 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(2-tienil)encil)piperazin-1-il)encil)benzenosulfonamida,  
 45 N-(4-(4-((4'-cloro-2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2',4'-difluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfonil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfonil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfanil)tetrahidro-3-furanil)amino)benzenosulfonamida,  
 55 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5-metil-2-tienil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)benzenosulfonamida,  
 60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 65 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

N-(4-(4-((4'-bromo(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)ciclopropil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 5 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietylamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietylamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 15 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropil(metil)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 20 4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil) piperazin-1-  
 il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-  
 trifluoroetil)amino)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenil-  
 sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-  
 1H-bencimidazol-5-sulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-  
 1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida,  
 35 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzamida,  
 N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-  
 il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-  
 il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-ciano-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-  
 1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-  
 1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-  
 1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 65 4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-  
 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,

4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-metil-1-((fenilsulfanil)metil)pentil) amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
(5R)-5-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamato de terc-butilo,  
10 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-((metilsulfonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
4-(((1R)-5-(aminocarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
15 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-(2-ciclohexilencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil) amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
20 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(morfolin-4-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida  
N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino) bencenosulfonamida,  
45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
50 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida,  
3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida,  
55 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida  
4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benccenosulfonamida,  
60 ácido 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-3-azetidina-carboxílico,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
ácido ((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)(metil)amino)acético,  
65 ácido (2R)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2'-nitroanilino)-4-

4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidinacarboxílico;  
 ácido 1-((3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-4-piperidinacarboxílico;  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-  
 5 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 ácido (2S)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidinacarboxílico,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)azetidín-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 10 (2S)-2-amino-N-((1S)-2-(((3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)amino)-1-metil-2-oxoetil)propanamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidín-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-  
 15 ((metilsulfonil)amino)carbonil)piperidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 1-((3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-N-hidroxi-4-piperidinacarboxamida,  
 20 2-cloro-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 2,6-dicloro-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-  
 25 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)-3-  
 30 (trifluorometil)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-  
 35 azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-  
 40 1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida,  
 45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexiloxi)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-ciclohexiletoxi)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-ciclohexiletil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexil(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(4,4-dimetilpiperidín-1-il)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi)-1-piperidincarboxilato de  
 terc-butilo,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(piperidín-4-iloxi)benzenosulfonamida,  
 55 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metilpiperidín-4-il)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1-bencilpiperidín-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-((1-bencilpiperidín-4-il)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-sulfanilpiran-4-ilamino)benzenosulfonamida,  
 65 4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-2-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-1-piperidinacarboxilato de

etilo,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1-propilpiperidin-4-il)metil)amino)benzenosulfonamida,  
 5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(isopropilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-((4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 10 4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 4-((2-(1,3-benzoxazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 15 4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida,  
 20 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-bromoetil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(pirimidin-2-ilsulfanil)butanamida,  
 35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)butanamida,  
 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoksi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-fenoxietil)amino)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoksi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metoxifenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metilfenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-clorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida,  
 65 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-

((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 5 N-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 10 N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 15 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 20 N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-  
 (dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-  
 25 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-  
 (morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-2-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenil-  
 sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenil-  
 sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-((3aR,6aS)-5-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzoil)-4-(((1R)-3-  
 35 (dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil-4-(trifluorometoxi)anilino)carbonil) amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxi(metil)anilino)carbonil)(metil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((benzidril(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-  
 45 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil((1S)-1-feniletil)amino)carbonil) amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-  
 feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(morfolin-4-il)-1-feniletil)  
 amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1,2-difeniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-(dimetilamino)-1-feniletil)(metil)amino)  
 55 carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 3-amino-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)  
 bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-  
 60 sulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-bencimidazol-5-  
 sulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)benceno-  
 sulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-  
 65 ((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)benceno-sulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-1-((fenilsulfanil)metil)

propil)amino)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-metil-1-((fenilsulfanil)metil) butil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclo-  
 propil)amino)benceno-sulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-  
 ((fenilsulfanil)metil)ciclohexil)amino)benceno-sulfonamida,  
 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil) amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R,2S)-2-  
 (fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,  
 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-  
 3-nitrobencenosulfonamida,  
 20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1s)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-  
 il)metil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S,2R)-2-  
 (fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil) amino)-3-  
 25 nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-  
 furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-  
 il)metil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
 30 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-3-piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)  
 bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 35 3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil) piperazin-1-  
 il)benzoil)bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil) piperazin-1-  
 il)benzoil)bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)piridin-3-  
 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il) metil)piperazin-  
 1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 45 N-(4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-  
 il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfonil)fenil)piridin-3-  
 50 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(piridin-4-  
 ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-  
 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 55 N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,2'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfonil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(-  
 60 (fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-  
 (fenilsulfonil)butanamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-  
 il)amino)bencenosulfonamida,  
 65 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-  
 ilsulfanil)propil)amino)bencenosulfonamida,

- N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino) bencenosulfonamida,
- 5 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclopenten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 10 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil) bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 15 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil) bencenosulfonamida,
- 20 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-cicloocten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 25 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 30 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetil-amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil) propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 35 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-
- 40 (fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino) bencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 45 N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil) piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 50 N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino) bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,
- 55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(4-metil)piperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 (4R)-4-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-5-
- 60 (fenilsulfanil)pentanamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 2-(((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfonil)butil)(metil)amino)-N,N-dimetilacetamida,
- 65 (3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida,



(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N, N-diisopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
(3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
5 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,  
10 N-((5R)-5-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexil)-2-(dimetilamino)acetamida,  
(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
15 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
20 (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclobutil-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
25 4-(((1R)-3-(azetidina-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-(2-(morfolin-4-il)etil)-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida,  
30 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-ciano-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
35 4-(((1R)-3-(terc-butilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
45 4-(((1R)-3-(terc-butil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-idroxi-piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
50 4-(((1R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiormofolin-4-il)propil)amino)benzenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida;  
55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((3R)-3-idroxi-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
60 4-(((1R)-3-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(3-idroxi-azetidina-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
65 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-  
 5 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-((1,3-benzodioxol-4-ilmetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-  
 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-  
 ilmetil)amino)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-  
 il)etil)amino)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-  
 ilmetil)amino)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenil-  
 15 sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-  
 ilamino)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-  
 25 ilamino)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2H-tetrazol-  
 5-il)propil)amino)benccenosulfonamida,  
 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(bis(2-hidroxietyl)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-  
 35 il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-(trifluorometoxi)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)  
 metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-  
 3-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-fluorobencenosulfonamida,  
 50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometoxi)benccenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2,5-difluorobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-metilbenccenosulfonamida,  
 55 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)benccenosulfonamida,  
 65 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)benccenosulfonamida,

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-nitrobencenosulfonamida,  
 5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3,5-difluorobencenosulfonamida,  
 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetil-amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo,  
 ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 10 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,  
 ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,  
 ácido 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-  
 (dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico,  
 15 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida,  
 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida,  
 20 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,  
 5-(((4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-  
 (dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,  
 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetil-amino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo,  
 25 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetil-pirrolidin-1-  
 il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-  
 dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-  
 30 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 35 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(ciclohexilamino)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)  
 propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-(2-(encilamino)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-  
 3-nitrobencenosulfonamida,  
 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piperidin-1-il)encil)piperazin-1-  
 40 il)benzoil)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-  
 il)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida,  
 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-  
 50 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, y  
 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida,

o sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

55 En otra realización de la combinación farmacéutica que se ha definido anteriormente, el uno o más agentes terapéuticos adicionales es el rituximab.

60 En otra realización de la combinación farmacéutica que se ha definido anteriormente, la combinación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil) piperazin-1-il) benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil) metil)- propil)amino) -3-nitrobenzen sulfonamida, o una sal terapéuticamente aceptable de la misma y una cantidad terapéuticamente aceptable de rituximab.

65 Otra realización más pertenece al uso de la combinación farmacéutica que se ha definido anteriormente en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer

hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, procesos malignos linfoides de origen celular T o B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente que tiene necesidad de tal tratamiento.

5

### Descripción detallada de la invención

Los restos variables en este documento se representan por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden incorporarse específicamente.

10

Se entenderá que las valencias apropiadas se mantienen para todos los restos y combinaciones de los mismos, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se representan de izquierda a derecha y se unen a través de sus extremos izquierdos, y que los restos divalentes también se representan de izquierda a derecha.

15 También se entenderá que una realización específica de un resto variable en este documento puede ser igual o diferente que otra realización específica que tiene el mismo identificador.

20 La expresión "resto cíclico", como se usa en este documento, se refiere a areno, arilo, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquenilo, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo, espiroalquilo, espiroalquenilo, espiroheteroalquilo y espiroheteroalquenilo.

El término "areno", como se usa en este documento, se refiere a benceno.

El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a fenilo.

25

El término "cicloalcano", como se usa en este documento, se refiere a cicloalcano C<sub>3</sub>, cicloalcano C<sub>4</sub>, cicloalcano C<sub>5</sub>, cicloalcano C<sub>6</sub>, cicloalcano C<sub>7</sub>, cicloalcano C<sub>8</sub>, cicloalcano C<sub>9</sub>, cicloalcano C<sub>10</sub>, cicloalcano C<sub>11</sub>, cicloalcano C<sub>12</sub>, cicloalcano C<sub>13</sub> y cicloalcano C<sub>14</sub>.

30 El término "cicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a cicloalquilo C<sub>3</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>9</sub>, cicloalquilo C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>11</sub>, cicloalquilo C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>13</sub> y cicloalquilo C<sub>14</sub>.

35 El término "cicloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a cicloalqueno C<sub>4</sub>, cicloalqueno C<sub>5</sub>, cicloalqueno C<sub>6</sub>, cicloalqueno C<sub>7</sub>, cicloalqueno C<sub>8</sub>, cicloalqueno C<sub>9</sub>, cicloalqueno C<sub>10</sub>, cicloalqueno C<sub>11</sub>, cicloalqueno C<sub>12</sub>, cicloalqueno C<sub>13</sub> y cicloalqueno C<sub>14</sub>.

40 El término "cicloalquenilo", como se usa en este documento, se refiere a cicloalquenilo C<sub>3</sub>, cicloalquenilo C<sub>4</sub>, cicloalquenilo C<sub>5</sub>, cicloalquenilo C<sub>6</sub>, cicloalquenilo C<sub>7</sub>, cicloalquenilo C<sub>8</sub>, cicloalquenilo C<sub>9</sub>, cicloalquenilo C<sub>10</sub>, cicloalquenilo C<sub>11</sub>, cicloalquenilo C<sub>12</sub>, cicloalquenilo C<sub>13</sub> y cicloalquenilo C<sub>14</sub>.

45 El término "heteroareno", como se usa en este documento, se refiere a furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, oxazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, tiazol, tiofeno, triazina y 1,2,3-triazol.

45

El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo y 1,2,3-triazolilo.

50 El término "heterocicloalcano", como se usa en este documento, se refiere a cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalcano que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH reemplazados con N.

55

El término "heterocicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalquilo que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH reemplazados con N.

60

El término "heterocicloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH reemplazados con N.

65

- 5 El término "heterocicloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a cicloalqueno que tiene uno o dos o tres restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH reemplazados con N.
- 10 El término "espiroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a espiroalquilo C<sub>2</sub>, espiroalquilo C<sub>3</sub>, espiroalquilo C<sub>4</sub>, espiroalquilo C<sub>5</sub>, espiroalquilo C<sub>6</sub>, espiroalquilo C<sub>7</sub>, espiroalquilo C<sub>8</sub> y espiroalquilo C<sub>9</sub>.
- El término "espiroalqueno", como se usa en este documento, se refiere a espiroalqueno C<sub>2</sub>, espiroalqueno C<sub>3</sub>, espiroalqueno C<sub>4</sub>, espiroalqueno C<sub>5</sub>, espiroalqueno C<sub>6</sub>, espiroalqueno C<sub>7</sub>, espiroalqueno C<sub>8</sub> y espiroalqueno C<sub>9</sub>.
- 15 El término "espiroheteroalquilo", como se usa en este documento, se refiere a espiroalquilo que tiene uno o dos restos CH<sub>2</sub> reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados.
- El término "espiroheteroalqueno", como se usa en este documento, se refiere a espiroalqueno que tiene uno o dos restos CH<sub>2</sub> reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados por N, y también se refiere a espiroalqueno que tiene uno o dos restos CH<sub>2</sub> sin reemplazar o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH<sub>3</sub>, S, S(O), SO<sub>2</sub> o NH independientemente seleccionados, y uno o dos restos CH reemplazados con N.
- 20 El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a alqueno C<sub>2</sub>, alqueno C<sub>3</sub>, alqueno C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>5</sub> y alqueno C<sub>6</sub>.
- El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a alquilo C<sub>1</sub>, alquilo C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub> y alquilo C<sub>6</sub>.
- 30 El término "alquino", como se usa en este documento, se refiere a alquino C<sub>2</sub>, alquino C<sub>3</sub>, alquino C<sub>4</sub>, alquino C<sub>5</sub> y alquino C<sub>6</sub>.
- El término "alqueno C<sub>2</sub>", como se usa en este documento, se refiere a etenilo (vinilo).
- 35 El término "alqueno C<sub>3</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo (isopropenilo) y 1-propen-3-ilo (alilo).
- El término "alqueno C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo y 2-metil-2-propen-1-ilo.
- 40 El término "alqueno C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 2-metileno-3-buten-1-ilo, 2-metileno-1-buteno-1-ilo, 2-metil-1-buten-1-ilo, 2-metil-1,3-butadien-1-ilo, 2-metil-2-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-1-ilo, 2-metil-3-buten-2-ilo, 3-metil-1-buten-1-ilo, 3-metil-1-buten-2-ilo, 3-metil-1,3-butadien-1-ilo, 3-metil-1,3-butadien-2-ilo, 3-metil-2-buten-1-ilo, 3-metil-2-buten-2-ilo, 3-metil-3-buten-1-ilo, 3-metil-3-buten-2-ilo, 1-penten-1-ilo, 1-penten-2-ilo, 1-penten-3-ilo, 1,3-pentadien-1-ilo, 1,3-pentadien-2-ilo, 1,3-pentadien-3-ilo, 1,4-pentadien-1-ilo, 1,4-pentadien-2-ilo, 1,4-pentadien-3-ilo, 2-penten-1-ilo, 2-penten-2-ilo, 2-penten-3-ilo, 2,4-pentadien-1-ilo, 2,4-pentadien-2-ilo, 3-penten-1-ilo, 3-penten-2-ilo, 4-penten-1-ilo y 4-penten-2-ilo.
- 45 El término "alqueno C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 2,2-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-1,3-butadien-1-ilo, 2,3-dimetil-2-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-1-ilo, 2,3-dimetil-3-buten-2-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-1-ilo, 3,3-dimetil-1-buten-2-ilo, 2-etenil-1,3-butadien-1-ilo, 2-etenil-2-buten-1-ilo, 2-etil-1-buten-1-ilo, 2-etil-1,3-butadien-1-ilo, 2-etil-2-buten-1-ilo, 2-etil-3-buten-1-ilo, 1-hexen-1-ilo, 1-hexen-2-ilo, 1-hexen-3-ilo, 1,3-hexadien-1-ilo, 1,3-hexadien-2-ilo, 1,3-hexadien-3-ilo, 1,3,5-hexatrien-1-ilo, 1,3,5-hexatrien-2-ilo, 1,3,5-hexatrien-3-ilo, 1,4-hexadien-1-ilo, 1,4-hexadien-2-ilo, 1,4-hexadien-3-ilo, 1,5-hexadien-1-ilo, 1,5-hexadien-2-ilo, 1,5-hexadien-3-ilo, 2-hexen-1-ilo, 2-hexen-2-ilo, 2-hexen-3-ilo, 2,4-hexadien-1-ilo, 2,4-hexadien-2-ilo, 2,4-hexadien-3-ilo, 2,5-hexadien-1-ilo, 2,5-hexadien-2-ilo, 2,5-hexadien-3-ilo, 3-hexen-1-ilo, 3-hexen-2-ilo, 3-hexen-3-ilo, 3,5-hexadien-1-ilo, 3,5-hexadien-2-ilo, 3,5-hexadien-3-ilo, 4-hexen-1-ilo, 4-hexen-2-ilo, 4-hexen-3-ilo, 5-hexen-1-ilo, 5-hexen-2-ilo, 5-hexen-3-ilo, 2-metileno-3-metil-3-buten-1-ilo, 2-metileno-3-metilbut-1-ilo, 2-metileno-3-penten-1-ilo, 2-metileno-4-penten-1-ilo, 2-metileno-1-penten-1-ilo, 2-metileno-1-penten-2-ilo, 3-metileno-1-penten-1-ilo, 3-metileno-1-penten-2-ilo, 3-metileno-1,4-pentadien-1-ilo, 3-metileno-1,4-pentadien-2-ilo, 3-metileno-pent-2-ilo, 2-metil-1-penten-1-ilo, 2-metil-1-penten-3-ilo, 2-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 2-metil-1,3-pentadien-3-ilo, 2-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 2-metil-1,4-pentadien-3-ilo, 2-metil-2-penten-1-ilo, 2-metil-2-penten-3-ilo, 2-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 2-metil-2,4-pentadien-3-ilo, 2-metil-3-pent-en-1-ilo, 2-metil-3-penten-2-ilo, 2-metil-3-penten-3-ilo, 2-metil-4-penten-1-ilo, 2-metil-4-penten-2-ilo, 2-metil-4-penten-3-ilo, 3-metil-1-penten-1-ilo, 3-metil-1-penten-2-ilo, 3-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 3-metil-1,3-pentadien-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadien-2-ilo, 3-metil-2-penten-1-ilo, 3-metil-2-penten-2-
- 50
- 55
- 60
- 65

ilo, 3-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 3-metil-3-penten-1-ilo, 3-metil-3-penten-2-ilo, 3-metil-4-penten-1-ilo, 3-metil-4-penten-2-ilo, 3-metil-4-penten-3-ilo, 4-metil-1-penten-1-ilo, 4-metil-1-penten-2-ilo, 4-metil-1-penten-3-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-1-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-2-ilo, 4-metil-1,3-pentadien-3-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-2-ilo, 4-metil-1,4-pentadien-3-ilo, 4-metileno-2-penten-3-ilo, 4-metil-2-penten-1-ilo, 4-metil-2-penten-2-ilo, 4-metil-2-penten-3-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-1-ilo, 4-metil-2,4-pentadien-2-ilo, 4-metil-3-penten-1-ilo, 4-metil-3-penten-2-ilo, 4-metil-3-penten-3-ilo, 4-metil-4-penten-1-ilo y 4-metil-4-penten-2-ilo.

El término "alquilo C<sub>1</sub>", como se usa en este documento, se refiere a metilo.

10 El término "alquilo C<sub>2</sub>", como se usa en este documento, se refiere a etilo.

El término "alquilo C<sub>3</sub>", como se usa en este documento, se refiere a prop-1-ilo y prop-2-ilo (isopropilo).

15 El término "alquilo C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo y 2-metilprop-2-ilo (terc-butilo).

El término "alquilo C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 2,2-dimetilprop-1-ilo (neo-pentilo), 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo y pent-3-ilo.

20 El término "alquilo C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, 3,3-dimetilbut-1-ilo, 3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-etilbut-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 4-metilpent-1-ilo y 4-metilpent-2-ilo.

25 El término "alquilo C<sub>2</sub>", como se usa en este documento, se refiere a etinilo (acetilenilo).

El término "alquilo C<sub>3</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 1-propin-1-ilo y 2-propin-1-ilo (propargilo).

30 El término "alquilo C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 1-butin-1-ilo, 1,3-butadiin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo y 3-butin-2-ilo.

El término "alquilo C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 2-metil-3-butin-1-ilo, 2-metil-3-butin-2-ilo, 3-metil-1-butin-1-ilo, 1,3-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-1-ilo, 1,4-pentadiin-3-ilo, 2,4-pentadiin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, 2-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 3-pentin-2-ilo, 4-pentin-1-ilo y 4-pentin-2-ilo.

35 El término "alquilo C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 2,2-dimetil-3-butin-1-ilo, 3,3-dimetil-1-butin-1-ilo, 2-etil-3-butin-1-ilo, 2-etinil-3-butin-1-ilo, 1-hexin-1-ilo, 1-hexin-3-ilo, 1,3-hexadiin-1-ilo, 1,3,5-hexatriin-1-ilo, 1,4-hexadiin-1-ilo, 1,4-hexadiin-3-ilo, 1,5-hexadiin-1-ilo, 1,5-hexadiin-3-ilo, 2-hexin-1-ilo, 2,5-hexadiin-1-ilo, 3-hexin-1-ilo, 3-hexin-2-ilo, 3,5-hexadiin-2-ilo, 4-hexin-1-ilo, 4-hexin-2-ilo, 4-hexin-3-ilo, 5-hexin-1-ilo, 5-hexin-2-ilo, 5-hexin-3-ilo, 2-metil-3-pentin-1-ilo, 2-metil-3-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-1-ilo, 2-metil-4-pentin-2-ilo, 2-metil-4-pentin-3-ilo, 3-metil-1-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-2-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-1-ilo, 3-metil-1,4-pentadiin-3-ilo, 3-metil-4-pentin-1-ilo, 3-metil-4-pentin-3-ilo, 4-metil-1-pentin-1-ilo y 4-metil-2-pentin-1-ilo.

45 El término "cicloalcano C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclobutano.

El término "cicloalcano C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclopentano.

El término "cicloalcano C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclohexano.

50 El término "cicloalcano C<sub>7</sub>", como se usa en este documento, se refiere a cicloheptano.

El término "cicloalcano C<sub>8</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclooctano.

El término "cicloalcano C<sub>9</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclónonano.

55 El término "cicloalcano C<sub>10</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclodecano.

El término "cicloalcano C<sub>11</sub>", como se usa en este documento, se refiere a cicloundecano.

60 El término "cicloalcano C<sub>12</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclododecano.

El término "cicloalcano C<sub>13</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclotridecano.

El término "cicloalcano C<sub>14</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclotetradecano.

65 El término "cicloalqueno C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclobuteno y 1,3-ciclobutadieno.

El término "cicloalqueno C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclopenteno y 1,3-ciclopentadieno.

5 El término "cicloalqueno C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno y 1,4-ciclohexadieno.

El término "cicloalqueno C<sub>7</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclohepteno y 1,3-cicloheptadieno.

10 El término "cicloalqueno C<sub>8</sub>", como se usa en este documento, se refiere a cicloocteno, 1,3-ciclooctadieno, 1,4-ciclooctadieno, 1,5-ciclooctadieno, 1,3,5-ciclooctatrieno y 1,3,6-ciclooctatrieno.

El término "cicloalqueno C<sub>9</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclónoneno, 1,3-ciclónonadieno, 1,4-ciclónonadieno, 1,5-ciclónonadieno, 1,3,5-ciclónonatrieno, 1,3,6-ciclónonatrieno, 1,3,7-ciclónonatrieno y 1,3,5,7-ciclónonatetraeno.

15 El término "cicloalqueno C<sub>10</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclodeceno, 1,3-ciclodecadieno, 1,4-ciclodecadieno, 1,5-ciclodecadieno, 1,6-ciclodecadieno, 1,3,5-ciclodecatrieno, 1,3,6-ciclodecatrieno, 1,3,5,7-ciclodecatetraeno, 1,3,5,8-ciclodecatetraeno y 1,3,6,8-ciclodecatetraeno.

20 El término "cicloalqueno C<sub>11</sub>", como se usa en este documento, se refiere a cicloundeceno, 1,3-cicloundecadieno, 1,4-cicloundecadieno, 1,5-cicloundecadieno, 1,6-cicloundecadieno, 1,3,5-cicloundecatrieno, 1,3,6-cicloundecatrieno, 1,3,7-cicloundecatrieno, 1,4,7-cicloundecatrieno, 1,4,8-cicloundecatrieno; 1,3,5,7-cicloundecatetraeno, 1,3,5,8-cicloundecatetraeno, 1,3,6,8-cicloundecatetraeno y 1,3,5,7,9-cicloundecapentaeno.

25 El término "cicloalqueno C<sub>12</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclododeceno, 1,3-ciclododecadieno, 1,4-ciclododecadieno, 1,5-ciclododecadieno, 1,6-ciclododecadieno, 1,7-ciclododecadieno, 1,3,5-ciclododecatrieno, 1,3,6-ciclododecatrieno, 1,3,7-ciclododecatrieno, 1,3,8-ciclododecatrieno, 1,4,7-ciclododecatrieno, 1,4,8-ciclododecatrieno, 1,5,9-ciclododecatrieno, 1,3,5,7-ciclododecatetraeno, 1,3,5,8-ciclododecatetraeno, 1,3,5,9-ciclododecatetraeno, 1, 3, 6, 8-ciclododecatetraeno, 1,3,6,9-ciclododecatetraeno, 1,3,6,10-ciclododecatetraeno, 1,3,7,9-ciclododecatetraeno, 1,4,7,10-ciclododecatetraeno, 1,3,5,7,9-ciclododecapentaeno, 1,3,5,7,10-ciclododecapentaeno y 1,3,5,8,10-ciclododecapentaeno.

30 El término "cicloalqueno C<sub>13</sub>", como se usa en este documento, se refiere a 1,3-ciclotridecadieno, 1,4-ciclotridecadieno, 1,5-ciclotridecadieno, 1,6-ciclotridecadieno, 1,7-ciclotridecadieno, 1,3,5-ciclotridecatrieno, 1,3,6-ciclotridecatrieno, 1,3,7-ciclotridecatrieno, 1,3,8-ciclotridecatrieno, 1,4,7-ciclotridecatrieno, 1,4,8-ciclotridecatrieno, 1,4,9-ciclotridecatrieno, 1,5,9-ciclotridecatrieno, 1,3,5,7-ciclotridecatetraeno, 1,3,5,8-ciclotridecatetraeno, 1,3,5,9-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,8-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,9-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,10-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,11-ciclotridecatetraeno, 1,3,7,9-ciclotridecatetraeno, 1,3,7,10-ciclotridecatetraeno, 1,4,7,10-ciclotridecatetraeno, 1,3,6,11-ciclotridecatetraeno, 1,3,, 5,7,9-ciclotridecapentaeno, 1,3,5,7,10-ciclotridecapentaeno, 1,3,5,8,10-ciclotridecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotridecapentaeno, 1,3,6,8,11-ciclotridecapentaeno y 1,3,5,7,9,11-ciclotridecahexaeno.

35 El término "cicloalqueno C<sub>14</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclotetradeceno, 1,3-ciclotetradecadieno, 1,4-ciclotetradecadieno, 1,5-ciclotetradecadieno, 1,6-ciclotetradecadieno, 1,7-ciclotetradecadieno, 1,8-ciclotetradecadieno, 1,3,5-ciclotetradecatrieno, 1,3,6-ciclotetradecatrieno, 1,3,7-ciclotetradecatrieno, 1,3,8-ciclotetradecatrieno, 1,3,9-ciclotetradecatrieno, 1,4,7-ciclotetradecatrieno, 1,4,8-ciclotetradecatrieno, 1,4,9-ciclotetradecatrieno, 1,5,9-ciclotetradecatrieno, 1,5,10-ciclotetradecatrieno, 1,3,5,7-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,8-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,9-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,10-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,8-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,9-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,10-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,11-ciclotetradecatetraeno, 1,3,6,12-ciclotetradecatetraeno, 1,3,7,9-ciclotetradecatetraeno, 1,3,7,10-ciclotetradecatetraeno, 1,3,7,11-ciclotetradecatetraeno, 1, 3, 8, 10-ciclotetradecatetraeno, 1,4,7,10-ciclotetradecatetraeno, 1,4,7,11-ciclotetradecatetraeno, 1,4,8,11-ciclotetradecatetraeno, 1,3,5,7,9-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,7,10-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,7,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,10-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,12-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,9,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,6,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,6,9,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,6,9,12-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,8,12-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,7,9,11-ciclotetradecapentaeno, 1,3,5,7,9,11-ciclotetradecapentaeno y 1,3,5,7,9,11,12-ciclotetradecaheptaeno.

60 El término "cicloalqueno C<sub>3</sub>", como se usa en este documento, se refiere a cicloprop-1-en-1-ilo y cicloprop-2-en-1-ilo.

65 El término "cicloalqueno C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclobut-1-en-1-ilo y ciclobut-2-en-1-ilo.

El término "cicloalqueno C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclopent-1-en-1-ilo, ciclopent-2-en-1-ilo,

ciclopent-3-en-1-ilo y ciclopenta-1,3-dien-1-ilo.

El término "cicloalqueno C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclohex-1-en-1-ilo, ciclohex-2-en-1-ilo, ciclohex-3-en-1-ilo, ciclohexa-1,3-dien-1-ilo, ciclohexa-1,4-dien-1-ilo, ciclohexa-1,5-dien-1-ilo, ciclohexa-2,4-dien-1-ilo y ciclohexa-2,5-dien-1-ilo.

El término "cicloalqueno C<sub>7</sub>", como se usa en este documento, se refiere a biciclo[2.2.1]hept-2-en-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-en-7-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-1-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-di-en-2-ilo, biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-ilo, ciclohept-1-en-1-ilo, ciclohept-2-en-1-ilo, ciclohept-3-en-1-ilo, ciclohept-4-en-1-ilo, ciclohepta-1,3-dien-1-ilo, ciclohepta-1,4-dien-1-ilo, ciclohepta-1,5-dien-1-ilo, ciclohepta-1,6-dien-1-ilo, ciclohepta-2,4-dien-1-ilo, ciclohepta-2,5-dien-1-ilo, ciclohepta-2,6-dien-1-ilo, ciclohepta-3,5-dien-1-ilo, ciclohepta-1,3,5-trien-1-ilo, ciclohepta-1,3,6-trien-1-ilo, ciclohepta-1,4,6-trien-1-ilo y ciclohepta-2,4,6-trien-1-ilo.

El término "cicloalqueno C<sub>8</sub>", como se usa en este documento, se refiere a biciclo[2.2.2]oct-2-en-1-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-2-ilo, bi-ciclo[2.2.2]oct-2-en-5-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-en-7-il', biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-1-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-2-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5-dien-7-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5,7-trien-1-ilo, biciclo[2.2.2]octa-2,5,7-trien-2-il ciclooct-1-en-1-ilo, ciclooct-2-en-1-ilo, ciclooct-3-en-1-ilo, ciclooct-4-en-1-ilo, cicloocta-1,3-dien-1-ilo, cicloocta-1,4-dien-1-ilo, cicloocta-1,5-dien-1-ilo, cicloocta-1,6-dien-1-ilo, ciclooctal,7-dien-1-ilo, cicloocta-2,4-dien-1-ilo, cicloocta-2,5-dien-1-ilo, cicloocta-2,6-dien-1-ilo, cicloocta-2,7-dien-1-ilo, cicloocta-3,5-dien-1-ilo, cicloocta-3,6-dien-1-ilo, cicloocta-1,3,5-trien-1-ilo, cicloocta-1,3,6-trien-1-ilo, cicloocta-1,3,7-trien-1-ilo, cicloocta-1,4,6-trien-1-ilo, cicloocta-1,4,7-trien-1-ilo, cicloocta-1,5,7-trien-1-ilo, cicloocta-2,4,6-trien-1-ilo, cicloocta-2,4,7-trien-1-ilo, cicloocta-2,5,7-trien-1-ilo y cicloocta-1,3,5,7-tetraen-1-ilo.

El término "cicloalqueno C<sub>9</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclono-1-en-1-ilo, ciclono-2-en-1-ilo, ciclono-3-en-1-ilo, ciclono-4-en-1-ilo, ciclono-5-en-1-ilo, ciclono-1,3-dien-1-ilo, ciclono-1,4-dien-1-ilo, ciclono-1,5-dien-1-ilo, ciclono-1,6-dien-1-ilo, ciclono-1,7-dien-1-ilo, ciclono-1,8-dien-1-ilo, ciclono-2,4-dien-1-ilo, ciclono-2,5-dien-1-ilo, ciclono-2,6-dien-1-ilo, ciclono-2,7-dien-1-ilo, ciclono-2,8-dien-1-ilo, ciclono-3,5-dien-1-ilo, ciclono-3,6-dien-1-ilo, ciclono-3,7-dien-1-ilo, ciclono-4,6-dien-1-ilo, ciclono-1,3,5-trien-1-ilo, ciclono-1,3,6-trien-1-ilo, ciclono-1,3,7-trien-1-ilo, ciclono-1,3,8-trien-1-ilo, ciclono-1,4,6-trien-1-ilo, ciclono-1,4,7-trien-1-ilo, ciclono-1,4,8-trien-1-ilo, ciclono-1,5,7-trien-1-ilo, ciclono-1,5,8-trien-1-ilo, ciclono-1,6,8-trien-1-ilo, ciclono-2,4,8-trien-1-ilo, ciclono-2,4,6-trien-1-ilo, ciclono-2,4,7-trien-1-ilo, ciclono-2,4,8-trien-1-ilo, ciclono-2,5,7-trien-1-ilo, ciclono-2,5,8-trien-1-ilo, ciclono-1,3,5,7-tetraen-1-ilo, ciclono-1,3,5,8-tetraen-1-ilo, ciclono-1,3,6,8-tetraen-1-ilo, ciclono-1,4,6,8-tetraen-1-ilo y ciclono-2,4,6,8-tetraen-1-ilo.

El término "cicloalqueno C<sub>10</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclodec-1-en-1-ilo, ciclodec-2-en-1-ilo, ciclodec-3-en-1-ilo, ciclodec-4-en-1-ilo, ciclodec-5-en-1-ilo, ciclodeca-1,3-dien-1-ilo, ciclodeca-1,4-dien-1-ilo, ciclodeca-1,5-dien-1-ilo, ciclodeca-1,6-dien-1-ilo, ciclodeca-1,7-dien-1-ilo, ciclodeca-1,8-dien-1-ilo, ciclodeca-1,9-dien-1-ilo, ciclodeca-2,4-dien-1-ilo, ciclodeca-2,5-dien-1-ilo, ciclodeca-2,6-dien-1-ilo, ciclodeca-2,7-dien-1-ilo, ciclodeca-2,8-dien-1-ilo, ciclodeca-2,9-dien-1-ilo, ciclodeca-3,5-dien-1-ilo, ciclodeca-3,6-dien-1-ilo, ciclodeca-3,7-dien-1-ilo, ciclodeca-3,8-dien-1-ilo, ciclodeca-4,6-dien-1-ilo, ciclodeca-4,7-dien-1-ilo, ciclodeca-1,3,5-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,6-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,6-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,4,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,5,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,6,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,6,9-trien-1-ilo, ciclodeca-1,7,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,6-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,7-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,8-trien-1-ilo, ciclodeca-2,4,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-2,5,9-trien-1-ilo, ciclodeca-2,6,8-trien-1-ilo, ciclodeca-3,5,7-trien-1-ilo, ciclodeca-3,5,8-trien-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,7-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,5,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,3,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,4,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-1,5,7,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,6,8-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,6,9-tetraen-1-ilo, ciclodeca-2,4,7,9-tetraen-1-ilo y ciclodeca-1,3,5,7,9-pentaen-1-ilo.

El término "cicloalqueno C<sub>11</sub>", como se usa en este documento, se refiere a cicloundec-1-en-1-ilo, cicloundec-2-en-1-ilo, cicloundec-3-en-1-ilo, cicloundec-4-en-1-ilo, cicloundec-5-en-1-ilo, cicloundec-6-en-1-ilo, cicloundeca-1,3-dien-1-ilo, cicloundeca-1,4-dien-1-ilo, cicloundeca-1,5-dien-1-ilo, cicloundeca-1,6-dien-1-ilo, cicloundeca-1,7-dien-1-ilo, cicloundeca-1,8-dien-1-ilo, cicloundeca-1,9-dien-1-ilo, cicloundeca-1,10-dien-1-ilo, cicloundeca-2,4-dien-1-ilo, cicloundeca-2,5-dien-1-ilo, cicloundeca-2,6-dien-1-ilo, cicloundeca-2,7-dien-1-ilo, cicloundeca-2,8-dien-1-ilo, cicloundeca-2,9-dien-1-ilo, cicloundeca-2,10-dien-1-ilo, cicloundeca-3,5-dien-1-ilo, cicloundeca-3,6-dien-1-ilo, cicloundeca-3,7-dien-1-ilo, cicloundeca-3,8-dien-1-ilo, cicloundeca-3,9-dien-1-ilo, cicloundeca-4,6-dien-1-ilo, cicloundeca-4,7-dien-1-ilo, cicloundeca-4,8-dien-1-ilo, cicloundeca-5,7-dien-1-ilo, cicloundeca-1,3,5-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,6-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,7-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,3,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,6-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,7-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,4,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,5,7-trien-1-ilo, cicloundeca-1,5,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,5,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1, 5,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,6,8-trien-1-ilo, cicloundeca-1,6,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,6,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,7,9-trien-1-ilo, cicloundeca-1,7,10-trien-1-ilo, cicloundeca-1,8,10-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,6-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,7-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,8-trien-1-ilo, cicloundeca-2,4,9-











- El término "cicloalquilo C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclohex-1-ilo.
- El término "cicloalquilo C<sub>7</sub>", como se usa en este documento, se refiere a biciclo[2.2.1]hept-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, ciclohept-1-ilo, biciclo[2.2.1]hept-7-ilo y ciclohept-1-ilo.
- 5 El término "cicloalquilo C<sub>8</sub>", como se usa en este documento, se refiere a biciclo[2.2.2]oct-1-ilo, biciclo[2.2.2]oct-2-ilo, biciclo[2.2.2]oct-7-ilo, ciclooct-1-ilo.
- 10 El término "cicloalquilo C<sub>9</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclónon-1-ilo.
- El término "cicloalquilo C<sub>10</sub>", como se usa en este documento, se refiere a adamant-1-ilo, adamant-2-ilo y ciclodec-1-ilo.
- 15 El término "cicloalquilo C<sub>11</sub>", como se usa en este documento, se refiere a cicloundec-1-ilo, triciclo[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]undec-1-il (homoadamant-1-ilo), triciclo[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]undec-2-il (homoadamant-2-ilo), triciclo[4.3.1.1<sup>3,6</sup>]undec-3-il (homoadamant-3-ilo), triciclo[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]undec-4-il (homoadamant-4-ilo), y triciclo[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]undec-9-il (homoadamant-9-ilo).
- El término "cicloalquilo C<sub>12</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclododec-1-ilo.
- 20 El término "cicloalquilo C<sub>13</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclotridec-1-ilo.
- El término "cicloalquilo C<sub>19</sub>", como se usa en este documento, se refiere a ciclotetradec-1-ilo.
- 25 El término "espiroalqueno C<sub>2</sub>", como se usa en este documento, se refiere a eten-1,2-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- El término "espiroalqueno C<sub>3</sub>", como se usa en este documento, se refiere a prop-1-en-1,3-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 30 El término "espiroalqueno C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a but-1-en-1,4-ileno, but-2-en-1,4-ileno y buta-1,3-dien-1,4-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- El término "espiroalqueno C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a pent-1-en-1,5-ileno, pent-2-en-1,5-ileno, penta-1,3-dien-1,5-ileno y penta-1,4-dien-1,5-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 35 El término "espiroalqueno C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a hex-1-en-1,6-ileno, hex-2-en-1,6-ileno, hexa-1,3-dien-1,6-ileno, hexa-1,4-di-en-1,6-ileno y hexa-1,3,5-trien-1,6-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 40 El término "espiroalqueno C<sub>7</sub>", como se usa en este documento, se refiere a hept-1-en-1,7-ileno, hept-2-en-1,7-ileno, hept-3-en-1,7-ileno, hepta-1,3-dien-1,7-ileno, hepta-1,4-dien-1,7-ileno, hepta-1,5-dien-1,7-ileno, hepta-2,4-dien-1,7-ileno, hepta-2,5-dien-1,7-ileno, hepta-1,3,5-trien-1,7-ileno y hepta-1,3,6-trien-1,7-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 45 El término "espiroalqueno C<sub>8</sub>", como se usa en este documento, se refiere a oct-1-en-1,8-ileno, oct-2-en-1,8-ileno, oct-3-en-1,8-ileno, octa-1,3-dien-1,8-ileno, octa-1,4-dien-1,8-ileno, octa-1,5-dien-1,8-ileno, octa-1,6-dien-1,8-ileno, octa-2,4-dien-1,8-ileno, octa-2,5-dien-1,8-ileno, octa-3,5-dien-1,8-ileno, octa-1,3,5-trien-1,8-ileno, octa-1,3,6-trien-1,8-ileno y octa-2,4,6-trien-1,8-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 50 El término "espiroalqueno C<sub>9</sub>", como se usa en este documento, se refiere a nona-1-en-1,9-ileno, nona-2-en-1,9-ileno, nona-3-en-1,9-ileno, nona-4-en-1,9-ileno, nona-1,3-dien-1,9-ileno, nona-1,4-dien-1,9-ileno, nona-1,5-dien-1,9-ileno, nona-1,6-dien-1,9-ileno, nona-1,7-dien-1,9-ileno, nona-1,8-dien-1,9-ileno, nona-2,4-dien-1,9-ileno, nona-2,5-dien-1,9-ileno, nona-2,6-dien-1,9-ileno, nona-2,7-dien-1,9-ileno, nona-3,5-dien-1,9-ileno, nona-3,6-dien-1,9-ileno, nona-4,6-dien-1,9-ileno, nona-1,3,5-trien-1,9-ileno, nona-1,3,6-trien-1,9-ileno, nona-1,3,7-trien-1,9-ileno, nona-1,3,8-trien-1,9-ileno, nona-1,4,6-trien-1,9-ileno, nona-1,4,7-trien-1,9-ileno, nona-1,4,8-trien-1,9-ileno, nona-1,5,7-trien-1,9-ileno, nona-2,4,6-trien-1,9-ileno, nona-2,4,7-trien-1,9-ileno, nona-1,3,5,7-tetraen-1,9-ileno, nona-1,3,5,8-tetraen-1,9-ileno y nona-1,3,6,9-tetraen-1,9-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 55 El término "espiroalquilo C<sub>2</sub>", como se usa en este documento, se refiere a et-1,2-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 60 El término "espiroalquilo C<sub>3</sub>", como se usa en este documento, se refiere a prop-1,3-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 65

- El término "espiroalquilo C<sub>4</sub>", como se usa en este documento, se refiere a but-1,4-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 5 El término "espiroalquilo C<sub>5</sub>", como se usa en este documento, se refiere a pent-1,5-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- El término "espiroalquilo C<sub>6</sub>", como se usa en este documento, se refiere a hex-1,6-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 10 El término "espiroalquilo C<sub>7</sub>", como se usa en este documento, se refiere a hept-1,7-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- El término "espiroalquilo C<sub>8</sub>", como se usa en este documento, se refiere a oct-1,8-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 15 El término "espiroalquilo C<sub>9</sub>", como se usa en este documento, se refiere a non-1,9-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH<sub>2</sub>.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en la que los términos "R" y "S" se definen por las IUPAC 1974 Recommendations en la Sección E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidad igual de configuraciones R y S son racémicos en los átomos de carbono. Los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se asignan a la configuración presente en la cantidad superior, preferiblemente un exceso de aproximadamente el 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente el 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente el 99%. Por consiguiente, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, en la que el término "Z" representa los dos mayores sustituyentes en el mismo lado de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno, y el término "E" representa los dos mayores sustituyentes en lados opuestos de un doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno. Los compuestos también pueden existir como una mezcla en equilibrio de configuraciones Z o E.
- 30 Los compuestos de la fórmula (I) que contienen restos NH, C(O) OH, OH o SH pueden tener unidos a ellos restos formadores de profármacos. Los restos formadores de profármacos se eliminan por procesos metabólicos y se liberan *in vivo* los compuestos que tienen libres el hidroxilo, amino o ácido carboxílico. Los profármacos son útiles para ajustar tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como la solubilidad y/o hidrofobicidad, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración tisular, y la tasa de aclaramiento.
- 35 Los metabolitos de los compuestos que tienen la fórmula (I), que se han producido por procesos *in vitro* o *in vivo*, también tienen utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión de un miembro de la familia de las proteínas anti apoptóticas tales como de la proteína Bcl-X<sub>L</sub>, y la proteína Bcl-2 o Bcl-w.
- 40 Ciertos compuestos precursores que se pueden metabolizar *in vitro* o *in vivo* para formar compuestos que tengan la fórmula (I) también pueden tener utilidad para tratar enfermedades asociadas con la expresión de un miembro de la familia de las proteínas anti apoptóticas tales como Bcl-X<sub>L</sub>, y la proteína Bcl-2 o Bcl-w.
- 45 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden existir como sales por adición de un ácido, sales por adición de una base o zwitteriones. Las sales de los compuestos se preparan durante su aislamiento o después de su purificación. Las sales de los compuestos por adición de un ácido son aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, se contemplan englobadas en la presente invención las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesietilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluensulfonato, y undecanoato, de los compuestos de la fórmula (I). Las sales por adición de una base de los compuestos son aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con los hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.
- 50 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmóticamente, por vía parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea), vía rectal, vía tópica, transdérmica o vaginal.
- 55 Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmóticamente, por vía parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea), vía rectal, vía tópica, transdérmica o vaginal.
- 60 Las cantidades eficaces terapéuticamente de los compuestos que tienen la fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, la afección que vaya a tratarse y la gravedad de la misma, la composición que los contenga, el tiempo
- 65

de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, su potencia, su tasa de aclaramiento y si se coadministran o no con otros fármacos. La cantidad de un compuesto que tiene la fórmula (I) que se utiliza para hacer una composición para administrarse diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas va de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se puede administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de revestimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes dispersantes, emulsificantes, extensores, cargas, agentes saborizantes, humectantes, lubricantes, aromas, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

Los excipientes para la presentación de las composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) que se va a administrar por vía oral en dosificación sólida comprenden, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato bencílico, 1,3-butilen glicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de coco, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etil celulosa, etil laurato, etil oleato, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxil propil metil celulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido magnésico, estearato magnésico, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilén glicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetil celulosa sódica, sales de fosfato sódico, lauril sulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, estearil fumarato, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfúrico, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía oftálmica u oral en formas de dosificación líquida incluyen por ejemplo, 1,3 butilen glicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilén glicoles, propilén glicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse osmóticamente incluyen, por ejemplo, cloro fluoro hidrocarbonos, etanol, agua y mezclas de los mismos.

Excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butandiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución isotónica de cloruro sódico o U.S.P, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (I) para administrarse por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de coco, polietilén glicol, cera y mezclas de los mismos.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se administran con uno o más de un agente terapéutico adicional, en los que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbacina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fludarabina, irinotecan, CHOP (C: Cytoxan® (ciclofosfamida); H: Adriamycin® (hidroxidoxorubicina); O: Vincristina (Oncovin®); P: prednisona), paclitaxel, rapamicina, y Rituxin® (rituximab).

Para la determinación de la utilidad de los compuestos que tienen la fórmula (I) como inhibidores de la actividad de la anti apoptótica sobre Bcl-X<sub>L</sub>, se prepararon ejemplos representativos en DMSO a concentraciones entre 100 μM y 1 pM y se añadieron a cada pocillo de una microplaca de 96 pocillos. Se agitó durante 2 minutos, una mezcla que tenía en total 125 μl por pocillo del tampón de ensayo (tampón fosfato 20 mM, pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, PF-68 al 0,05%), la proteína Bcl-X<sub>L</sub> 20 nM (preparada como se describe en Science 1997, 275, 983-986), el péptido BAD marcado con fluoresceína 15 nM (preparado en el laboratorio), y la solución DMSO del ejemplo y después se colocó en un LJL Analyst (LJL Bio Systems, CA). Se utilizaron un control negativo (DMSO, péptido BAD 15 nM, tampón de ensayo) y un control positivo (DMSO, péptido BAD 15 nM, Bcl-X<sub>L</sub> 30 nM, tampón de ensayo) para determinar el intervalo del ensayo. Se midió la polarización a 25 °C con una lámpara continua de Fluoresceína (excitación 485 nm, emisión 530 nm). El porcentaje de inhibición se determinó por  $(1 - ((\text{valor mP del pocillo del control negativo}) / \text{intervalo})) \times 100\%$ .

Los valores de la CI<sub>50</sub> (concentración del ejemplo necesaria para un 50% de inhibición de Bcl-X<sub>L</sub>) que se calcularon con Microsoft Excel, para los compuestos representativos que tienen la fórmula (I), fueron 3,7 nM, 5,8 nM, 6,1 nM, 6,2 nM, 6,9 nM, 7,1 nM, 7,1 nM, 7,4 nM, 7,7 nM, 7,8 nM, 7,9 nM, 8,3 nM, 8,3 nM, 8,3 nM, 8,4 nM, 8,4 nM, 8,5 nM, 8,5 nM, 8,7 nM, 8,8 nM, 9,1 nM, 9,1 nM, 9,1 nM, 9,2 nM, 9,5 nM, 9,6 nM, 9,7 nM, 9,8 nM, 9,8 nM, 9,9 nM, 9,9 nM, 9,9 nM, 10,0 nM, 10,0 nM, 10,0 nM, 10,0 nM, 10,1 nM, 10,1 nM, 10,2 nM, 10,2 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,3 nM, 10,5 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,6 nM, 10,7 nM, 10,7 nM, 10,7 nM, 10,7 nM, 10,8 nM, 10,8 nM, 10,8 nM, 10,8 nM, 10,9 nM, 10,9 nM, 10,9 nM, 10,9 nM, 11,0 nM, 11,0 nM, 11,0 nM, 11,0 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,1 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,2 nM, 11,3 nM, 11,3 nM, 11,3 nM, 11,3 nM, 11,4 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,5 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,6 nM, 11,7 nM, 11,7 nM, 11,8 nM, 11,8 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 11,9 nM, 12,1 nM, 12,1 nM, 12,1 nM,

5 12,2 nM, 12,2 nM, 12,3 nM, 12,3 nM, 12,3 nM, 12,3 nM, 12,4 nM, 12,4 nM, 12,4 nM, 12,4 nM, 12,5 nM, 12,5 nM,  
 12,5 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,6 nM, 12,7 nM, 12,7 nM, 12,7 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM,  
 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,8 nM, 12,9 nM, 12,9 nM, 12,9 nM, 12,9 nM, 13,0 nM, 13,0 nM, 13,1 nM,  
 13,2 nM, 13,2 nM, 13,2 nM, 13,3 nM, 13,3 nM, 13,4 nM, 13,4 nM, 13,5 nM, 13,5 nM, 13,5 nM, 13,6 nM, 13,6 nM,  
 13,6 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,7 nM, 13,8 nM, 13,8 nM, 13,8 nM, 13,8 nM, 13,9 nM,  
 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 13,9 nM, 14,0 nM, 14,0 nM, 14,0 nM, 14,0 nM, 14,1 nM, 14,1 nM,  
 14,1 nM, 14,1 nM, 14,2 nM, 14,2 nM, 14,2 nM, 14,2 nM, 14,3 nM, 14,3 nM, 14,4 nM, 14,4 nM, 14,4 nM, 14,5 nM, 14,6 nM,  
 14,6 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,7 nM, 14,8 nM, 14,8 nM, 14,8 nM,  
 14,9 nM, 14,9 nM, 14,9 nM, 14,9 nM, 14,9 nM, 15,0 nM, 15,0 nM, 15,1 nM, 15,1 nM, 15,2 nM, 15,2 nM, 15,3 nM,  
 10 15,3 nM, 15,3 nM, 15,4 nM, 15,4 nM, 15,5 nM, 15,5 nM, 15,5 nM, 15,5 nM, 15,6 nM, 15,6 nM, 15,7 nM, 15,8 nM,  
 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 15,9 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,0 nM, 16,1 nM,  
 16,1 nM, 16,1 nM, 16,1 nM, 16,2 nM, 16,2 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,4 nM, 16,5 nM,  
 16,5 nM, 16,5 nM, 16,6 nM, 16,6 nM, 16,7 nM, 16,8 nM, 16,8 nM, 16,9 nM, 17,0 nM, 17,0 nM, 17,0 nM, 17,1 nM,  
 17,1 nM, 17,2 nM, 17,2 nM, 17,3 nM, 17,3 nM, 17,3 nM, 17,4 nM, 17,4 nM, 17,5 nM, 17,5 nM, 17,6 nM, 17,6 nM,  
 15 17,8 nM, 17,8 nM, 17,8 nM, 17,8 nM, 17,8 nM, 17,9 nM, 17,9 nM, 17,9 nM, 18,1 nM, 18,2 nM, 18,2 nM, 18,2 nM,  
 18,3 nM, 18,4 nM, 18,4 nM, 18,8 nM, 18,8 nM, 18,8 nM, 18,8 nM, 18,9 nM, 18,9 nM, 19,1 nM, 19,2 nM, 19,2 nM, 19,3 nM,  
 19,3 nM, 19,4 nM, 19,4 nM, 19,6 nM, 19,7 nM, 19,7 nM, 19,8 nM, 19,8 nM, 19,9 nM, 20,0 nM, 20,2 nM, 20,3 nM, 20,3 nM,  
 20,3 nM, 20,7 nM, 20,7 nM, 20,7 nM, 20,8 nM, 20,9 nM, 21,4 nM, 21,5 nM, 21,7 nM, 21,9 nM, 22,0 nM, 22,2 nM,  
 22,3 nM, 22,5 nM, 22,6 nM, 22,9 nM, 23,2 nM, 23,3 nM, 23,5 nM, 23,8 nM, 23,8 nM, 24,4 nM, 24,5 nM, 25,0 nM,  
 20 25,2 nM, 25,6 nM, 25,7 nM, 25,8 nM, 25,9 nM, 26,1 nM, 26,4 nM, 26,4 nM, 26,7 nM, 27,7 nM, 27,9 nM, 28,3 nM,  
 28,4 nM, 28,9 nM, 29,5 nM, 29,6 nM, 29,7 nM, 29,9 nM, 30,3 nM, 30,5 nM, 30,9 nM, 31,0 nM, 31,1 nM, 31,3 nM,  
 31,8 nM, 32,1 nM, 32,2 nM, 32,4 nM, 33,2 nM, 33,4 nM, 33,4 nM, 33,7 nM, 37,1 nM, 39,3 nM, 39,5 nM, 40,8 nM, 42,1 nM,  
 44,6 nM, 44,6 nM, 44,9 nM, 44,9 nM, 45,2 nM, 47,4 nM, 47,5 nM, 51,5 nM, 51,6 nM, 53,2 nM, 55,6 nM, 56,0 nM,  
 25 58,3 nM, 58,7 nM, 58,9 nM, 61,0 nM, 65,7 nM, 68,3 nM, 83,6 nM, 85,9 nM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,2  
 mM, 0,2 mM, 0,3 mM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,3 mM, 0,3 mM, 0,3 mM, 0,3 mM, 0,5 mM, 0,5 mM, 0,9 mM, 1,0 mM, 1,0 mM, 1,0  
 mM, 1,1 mM, 1,2 mM, 1,4 mM, 1,5 mM, 1,5 mM, 1,9 mM, 2,0 mM, 2,1 mM, 2,1 mM, 2,7 mM, 2,7 mM, 2,9 mM, 3,1  
 mM, 3,4 mM, 3,6 mM, 3,6 mM, 3,7 mM, 5,5 mM, 5,5 mM, 6,6 mM, 6,8 mM, 7,8 mM, 10,0 mM, 10,0 mM, 10,0 mM,  
 10,0 mM, 10,0 mM, 10,0 mM and 13,5 mM.

30 También se llevó a cabo la determinación de la utilidad de los compuestos que tienen al fórmula (I) como inhibidores  
 de la Bcl-2 antiapoptótica en microplacas de 96 pocillos. Los ejemplos representativos se diluyeron en DMSO a  
 concentraciones de entre 10 µM y 10 pM y se añadieron a cada pocillo de la placa. Se agitó durante 2 minutos la  
 mezcla que totalizaba 125 µl por pocillo de tampón de ensayo (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl  
 50 mM, PF-68 al 0,05%), proteína Bcl-2 10 nM (preparada como se describe en PNAS 2001, 98, 3012-3017),  
 35 péptido BAX marcado con fluoresceína (preparado en el laboratorio), y solución DMSO del ejemplo, y se colocó en  
 el LJL Analyst. Se midió la polarización a 25 °C utilizando una lámpara continua de Fluoresceína (excitación 485 nm;  
 emisión 530 nm).

Los valores K<sub>i</sub> para los compuestos representativos que tenían la fórmula (I), se calcularon utilizando Microsoft  
 40 Excel, y fueron <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 45 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 50 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 55 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 60 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 65 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,  
 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM, <1,0 nM,





órgano). Posteriormente, las evaluaciones histopatológicas revelaron una menor infiltración tumoral tanto en el hígado como en el bazo, con respecto a los controles.

5 El efecto terapéutico del EJEMPLO 2 sobre otras líneas celulares humanas se muestra en la TABLA 1 para los que las CE<sub>50</sub> son las concentraciones eficaces que producen un 50% de reducción en la viabilidad celular.

Línea Celular <sup>a</sup>	Tipo de Tumor	CE <sub>50</sub> (μM) <sup>b</sup>
Calu-6	Pulmón células no pequeñas	0,18 ± 0,07(6)
NCI-H460	Pulmón células no pequeñas	2,3 ± 1,5(6)
NCI-H226	Pulmón células no pequeñas	2,6 ± 1,1(2)
NCI-H322M	Pulmón células no pequeñas	4,1 ± 0,8(2)
A549/ATCC	Pulmón células no pequeñas	5,2 ± 0,2(2)
HOP-62	Pulmón células no pequeñas	6,3 ± 6,7(2)
NCI-H23	Pulmón células no pequeñas	7,4 ± 0,6(2)
COLO 205	Colorrectal	0,51 ± 0,07(4)
HCT-15	Colorrectal	0,60 ± 0,34(4)
HCT-15	Colorrectal	>11 (2)
SW-620	Colorrectal	0,69 ± 0,07(2)
DLD-1	Colorrectal	0,99 ± 0,45(4)
HT-29	Colorrectal	1,1 ± 1,1(6)
KM12	Colorrectal	1,7 ± 0,2(2)
HCT-116	Colorrectal	2,1 ± 1,8(6)
MCF7	Mama	2,0 ± 0,8(2)
MDA-MB-435	Mama	2,4 (1)
MDA-MB-436	Mama	3,9 ± 2,6(2)
BT-549	Mama	6,5 ± 2,3(2)
HS-578T	Mama	7,2 ± 8,2(2)
T47D	Mama	>10(2)
NCI/ADR-RES	Mama	>10(2)
U251	SNC	3,8 ± 2,0(2)
SF-539	SNC	4,1 ± 0,6(2)
SF-295	SNC	7,7 ± 2,3(2)
SF-268	SNC	8,3 ± 0,4(2)
U87MG	Glioma	2,7 ± 1,8(2)
D54MG	Glioma	3,1 ± 2,5(2)
LOX IMVI	Melanoma	1,7 ± 0,4(2)
MALME-3M	Melanoma	1,9 ± 0,8(2)
SK-MEL-5	Melanoma	3,7 ± 0,8(2)
SK-MEL-28	Melanoma	9,3 ± 0,1(2)
OVCAR-5	Ovárico	1,1 ± 0(2)
IGROV-1	Ovárico	1,7 ± 0,6(2)
OVCAR-3	Ovárico	1,9 ± 0,3(2)
OVCAR-8	Ovárico	3,4 ± 0,8(2)
SK-OV-3	Ovárico	5,6 ± 1,0(2)
OVCAR-4	Ovárico	22 ± 3 (2)
MiaPaCa	Páncreas	1,4 ± 0,6(2)
PC3	Próstata	0,96 ± 0,38(4)
DU-145	Próstata	8,2 ± 1,1(2)
ACHN	Renal	1(1)
786-0	Renal	2,9 ± 0,1(2)
RXF-393	Renal	2,9 ± 0,4(2)
SN12C	Renal	3,2 ± 0,2(2)

<sup>a</sup> Condiciones libre de suero, tratamiento de 48 horas.

<sup>b</sup> Media ± SEM (n)

El efecto terapéutico del paclitaxel sobre las células humanas A549 de carcinoma de pulmón de células no pequeñas fue aproximadamente 4,4 veces más eficaz cuando se administró con el EJEMPLO 2. Un incremento de eficacia similar (4,7 veces) se demostró contra las células PC-3 de carcinoma de próstata. El enantiómero del EJEMPLO 2 fue menos eficaz, lo que indica que el efecto terapéutico del EJEMPLO 2 era el resultado directo de la unión a la Bcl-2 de las proteínas de la familia antiapoptótica. La actividad antitumoral del EJEMPLO 2 era equivalente o ligeramente mejor al paclitaxel cerca de la dosis máxima tolerada en un modelo de xenoinjerto de tumor de cáncer de pulmón de células pequeñas y superior al cisplatino y el etopósido. En el modelo murino derivado de PC-3 de cáncer de próstata, el EJEMPLO 2 mostró aproximadamente una inhibición del 40-50% en la tasa de crecimiento tumoral.

Los estudios pertenecientes a la eficacia del EJEMPLO 2 en combinación con etopósido, vincristina, CHOP modificado, doxorubicina, rapamicina y Rituxin ® demostraron que el EJEMPLO 2 aumenta de manera sinérgica la eficacia de estos agentes citotóxicos durante la terapia de combinación. En particular las combinaciones que comprendían el EJEMPLO 2 y rapamicina y el EJEMPLO 2 y Rituxin ® dieron como resultado una regresión completa de un porcentaje significativo de tumores de linfoma folicular en el flanco de DoHH2 durante un periodo de tiempo prolongado.

Estos datos demuestran la utilidad de los compuestos que tienen la fórmula (I) para el tratamiento de enfermedades que están causadas o exacerbadas por la expresión de uno o más de un miembro de la familia de las proteínas antiapoptóticas. Además, los experimentos con los compuestos representativos selectivos de Bcl-XL demostraron efectos terapéuticos sinérgicos con múltiples agentes quimioterápicos contra líneas celulares representativas de diversos tipos tumorales. En consecuencia, se espera que los compuestos que tienen la fórmula (I) sean útiles como agentes quimioterápicos solos o en combinación con agentes terapéuticos adicionales.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) se pueden fabricar por procesos sintéticos químicos, ejemplos de los cuales se muestran en el presente documento. Se debe comprender el significado de que el orden de las etapas en los procesos puede variar, se pueden sustituir los reactivos, disolventes y condiciones de reacción por los que se mencionan específicamente, y se pueden proteger los restos vulnerables o desproteger, como se necesite, por grupos protectores NH, C(O)OH, OH, SH.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix-β se refiere a una mezcla de (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 9-BBN se refiere a 9-borabicyclo[3.3.1]nonano; Boc se refiere a terc-butoxicarbonilo; (DHQD)<sub>2</sub>PHAL se refiere a hidroquinidina 1,4-ftalazinadiil dietil éter; DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL se refiere a hidruro de diisobutilaluminio; DIEA se refiere a diisopropiletilamina; DMAP se refiere a N,N-dimetilaminopiridina; DMF se refiere a N,N-dimetilformamida; dmpe se refiere a 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO se refiere a dimetilsulfóxido; dppb se refiere a 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe se refiere a 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf se refiere a 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm se refiere a 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDACHCl se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc se refiere a fluorenil-metoxicarbonilo; HATU se refiere a hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio; HMPA se refiere a hexametilfosforamida; IPA se refiere a alcohol isopropílico; MP-BH<sub>3</sub> se refiere a cianoborohidruro de trietilamonio y metilpoliestireno macroporoso; TEA se refiere a trietilamina; TFA se refiere a ácido trifluoroacético; THF se refiere a tetrahidrofurano; NCS se refiere a N-clorosuccinimida; NMM se refiere a N-metilmorfolina; NMP se refiere a N-metilpirrolidina; PPh<sub>3</sub> se refiere a trifenilfosfina.

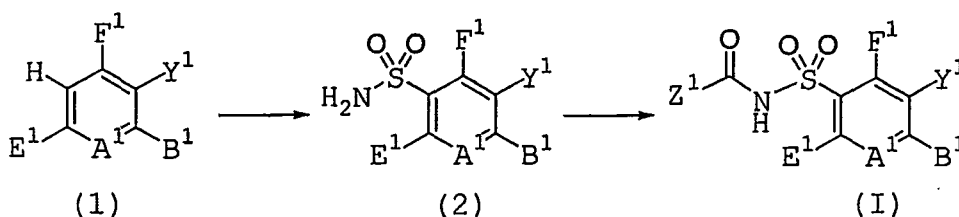
La expresión "grupo protector NH", como se usa en este documento, se refiere a tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxi-carbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxi-carbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofenilitio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclohexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo y trifenisililo.

La expresión "grupo protector C(O)OH", como se usa en este documento, se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetil-propilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxi-bencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, parametanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropiraniol 2-tetrahidrofuranoilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltoetilo, feniltiommetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmtoxifenilsililo.

La expresión "grupo protector OH o SH", como se usa en este documento, se refiere a benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenil-sulfonyl)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonyl, para-toluenosulfonyl, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilsopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y terc-butilmetoxifenilsililo.

15

## ESQUEMA 1



Los compuestos que tienen la fórmula (1) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (2) haciendo reaccionar el primero, ácido clorosulfónico y amoniaco.

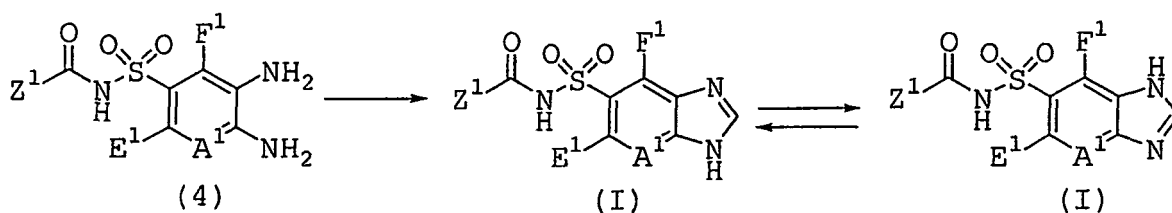
20

Los compuestos que tienen la fórmula (2) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (I) haciendo reaccionar el primero y compuestos que tienen la fórmula  $Z^1\text{-CO}_2\text{H}$  y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Los ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen EDCI, CDI y PyBop. Los ejemplos de primeras bases incluyen TEA, DIEA, DMAP y mezclas de las mismas.

25

Los compuestos que tienen la fórmula (2) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (I) haciendo reaccionar el primero y compuestos que tienen la fórmula  $Z^1\text{-COCl}$  y la primera base.

## ESQUEMA 2

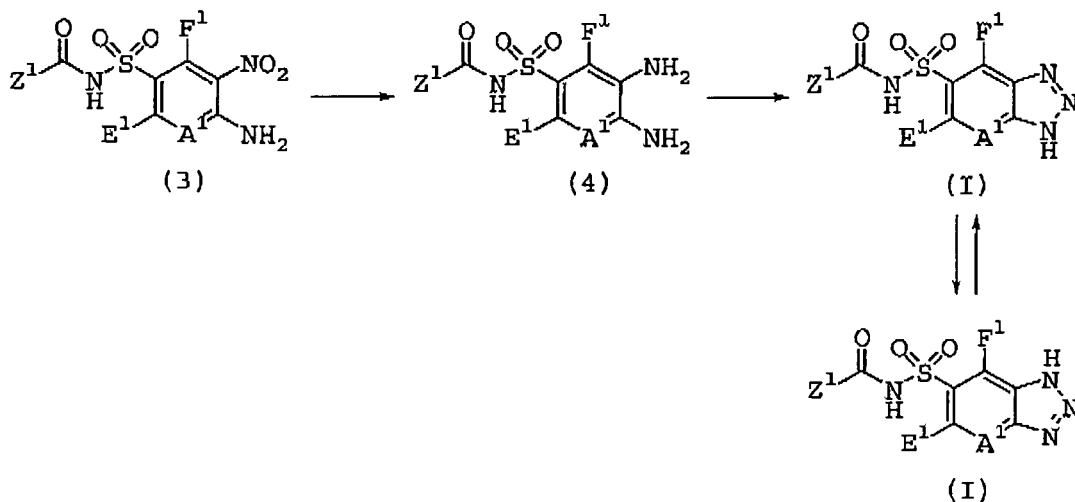


30

Los compuestos que tienen la fórmula (4) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (I), donde  $B^1$  e  $Y^1$  juntos son imidazol, haciendo reaccionar el primero, nitrato sódico, ácido clorhídrico y ácido acético. Los compuestos que tienen la fórmula (I), donde  $B^1$  e  $Y^1$  juntos son imidazol, pueden hacerse reaccionar con una segunda base y el electrófilo apropiado para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (I), donde  $B^1$  e  $Y^1$  juntos son imidazol sustituido. Los ejemplos de segundas bases incluyen hidruro sódico, hidruro potásico, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida sódica.

35

## ESQUEMA 3



Los compuestos que tienen la fórmula (3), pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (4) haciendo reaccionar el primero, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación. Los ejemplos de catalizadores de hidrogenación incluyen Pd sobre carbono, platino sobre carbono y níquel Raney.

Los compuestos que tienen la fórmula (4) pueden convertirse en compuestos que tienen la fórmula (I), donde B<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> juntos son triazol, haciendo reaccionar el primero, nitrito sódico, ácido clorhídrico y ácido acético. Los compuestos que tienen la fórmula (I), donde B<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> juntos son triazol, pueden hacerse reaccionar con la segunda base y el electrófilo apropiado para proporcionar compuestos que tienen la fórmula (I), donde B<sup>1</sup> e Y<sup>1</sup> juntos son triazol sustituido.

Los compuestos de los siguientes ejemplos son comparativos: 32, 33, 53, 90-94, 98, 99, 128, 129, 133, 261-263, 265, 268, 271, 280, 308, 311, 322-332, 344, 431, 432, 437, 442 y 443.

#### Ejemplo 1A

Una mezcla de piperazina (129,2 g), 4-fluorobenzoato de etilo (84 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (103,65 g) en DMSO (200 ml) a 120 °C se agitó durante 6 horas, se vertió en agua, se agitó durante 30 minutos y se filtró.

#### Ejemplo 1B

El EJEMPLO 1A (200 mg) en dioxano a 40 °C (4 ml) se trató con 2-(bromometil)-1,1'-bifenilo (232 mg) y DIEA (165 mg) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

#### Ejemplo 1C

El EJEMPLO 1B (340 mg) en 3:1:1 de THF/metanol/agua (4 ml) a 25 °C se trató con LiOH-agua (143 mg), se agitó durante 16 horas y se trató con HCl 4 M (850 μl) y diclorometano. El extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 20%/diclorometano.

#### Ejemplo 1D

El EJEMPLO 1C (112 mg) en diclorometano (2,5 ml) a 25 °C se trató con 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en la Solicitud Internacional de propiedad común N° PCT/US01/29432, publicada como el documento WO 02/24636, (115 mg), EDAC.HCl (109 mg) y DMAP (49 mg), se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 20%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 6H), 7,25 (td, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 10H), 2,09-1,91 (m, 2H).

#### Ejemplo 1E

N-(4-(9-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoi)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El EJEMPLO 1C (112 mg) en diclorometano (2,5 ml) a 25 °C se trató con el EJEMPLO 1D (115 mg), EDAC.HCl (109 mg) y DMAP (49 mg), se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 20%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,45-7,41 (m, 4H), 7,40-7,28 (m, 6H), 7,25 (td, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 10H), 2,09-1,91 (m, 2H).

#### Ejemplo 2A

Una mezcla del EJEMPLO 1A (23,43 g), bromuro de 2-bromobencilo (26,24 g) y DIEA (20,94 ml) en acetonitrilo (200 ml) a 25 °C se agitó durante 2 horas y se filtró.

#### Ejemplo 2B

Una mezcla del EJEMPLO 2A (13,83 g), ácido 4-clorofenilborónico (7,04 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (481 mg) y carbonato sódico 2 M (22,5 ml) en 7:3:2 de DME/agua/etanol (200 ml) a 90 °C se agitó durante 4,5 horas y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%-40%/hexanos.

#### Ejemplo 2C

Una mezcla del EJEMPLO 2B (13 g) e hidróxido de litio hidrato (3,78 g) en dioxano (250 ml) y agua (100 ml) a 95 °C se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado en agua se calentó a 80 °C y se filtró. El filtrado se trató con HCl 1 M (90 ml) y se filtró.

#### Ejemplo 2D

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una mezcla del EJEMPLO 2C (3,683 g), 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (3,53 g), EDAC.HCl (3,32 g) y DMAP (2,12 g) en diclorometano (500 ml) a 25 °C se agitó durante 8 horas, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (330 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 1%, 2%, 5%, 10% y al 15%/diclorometano saturado con NH<sub>3</sub>. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 11,18 (s a, 1H), 10,40 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (d, 4H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,42-3,36 (m, 4H), 3,17-3,07 (m, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,50 (s, 6H), 2,20-2,15 (m, 2H).

#### Ejemplo 3A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico durante ácido 4-clorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 3B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 3C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 3B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (d, 3H), 4,36 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,80 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (d, 2H), 3,07 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (c, 2H).

#### Ejemplo 4A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 4B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 4A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 4C

- 5 9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 4B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,29 (s a, 4H), 4,19 (m, 1H), 3,84 (s a, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (m, 2H).

#### Ejemplo 5A

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-(metilsulfanil)fenilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 5B

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 5A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 5C

- 25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 5B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,32 (s a, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,85 (s a, 4H), 3,38 (d, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,90 (s a, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).

#### Ejemplo 6A

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 1,1'-bifenil-4-ilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 6B

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 6A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 6C

- 45 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-4-(4-(4'-fenil-1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 6B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (m, 7H), 7,56 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,42 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,83 (s a, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,91 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (m, 2H).

#### Ejemplo 7A

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-fenoxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 7B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 7A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 7C

- 60 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 7B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 10,10 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73

(m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 5H), 7,07 (d, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,86 (s a, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,25 (s a, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (m, 2H).

#### Ejemplo 8

5

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,49 (s a, 4H), 3,14 (s a, 2H), 2,80 (s a, 2H), 1,56 (s, 6H).

15

#### Ejemplo 9

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-9-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,60 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,64 (m, 7H), 7,62 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (dd, 2H), 7,19 (dd, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,41 (d, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,48 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,06 (m, 1H).

25

#### Ejemplo 10

30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,87 (s a, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,38 (m, 7H), 7,26 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,89 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,26 (m, 6H), 2,41 (m, 4H).

35

#### Ejemplo 11

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (t, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,64 (c, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,27 (c, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,40 (m, 4H).

45

#### Ejemplo 12

50

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s, 1H), 9,98 (s, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (t, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (s a, 5H), 3,63 (s a, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (s a, 3H), 2,18 (m, 2H).

55

60

#### Ejemplo 13

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

65



Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1,1-dimetil-2-((fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,33 (s a, 2H), 3,73 (s a, 4H), 3,12 (s a, 4H), 2,85 (s a, 2H), 1,56 (s, 6H).

#### Ejemplo 14

10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,73 (s a, 6H), 3,37 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (t, 6H), 1,77 (m, 4H).

#### 20 Ejemplo 15

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s, 1H), 10,96 (m, 1H), 9,99 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (d, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,53 (m, 8H), 3,27 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,36 (m, 2H).

#### Ejemplo 16

35 N-(4-(4-((4'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo durante 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, y el EJEMPLO 4B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 9,93 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,95 (s a, 5H), 3,63 (s a, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (s a, 3H), 2,18 (m, 2H).

#### Ejemplo 17A

Una mezcla del EJEMPLO 1A (703 mg), 2-bromo-5-fluorobenzaldehído (914 mg), 2,47 mmol/g de MP-BH<sub>3</sub>CN (4,05 g) y ácido acético (340 μl) en 1:1 de metanol/diclorometano (30 ml) se agitó durante 1 día y se filtró. El filtrado se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-50%/hexanos.

#### Ejemplo 17B

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 17A en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 17C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 17B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 17D

N-(4-(4-((4'-cloro-4-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 17C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd a, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (d a, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 4,18 (m, 3H), 3,80 (s a, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,14 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (m, 2H).

5

**Ejemplo 18A**

Se saturó 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)-γ-butirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (7,72 g) en THF (100 ml) a 25 °C con dimetilamina, se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se filtró a través de tapón de gel de sílice con acetona al 50%/hexanos.

10

**Ejemplo 18B**

El EJEMPLO 18A (8,45 g) en tolueno (15 ml) a 25 °C se trató con tributilfosfina (9,76 ml) y difenildisulfuro (7,3 g), se calentó a 80 °C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-50%/hexanos.

15

**Ejemplo 18C**

El EJEMPLO 18B (10,60 g) en HBr al 30%/ácido acético (50 ml) a 25 °C se agitó durante 18 horas, se concentró, se trató con agua (200 ml) y HCl al 5% (100 ml), se lavó con éter dietílico, se ajustó a pH 8-9 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

20

**Ejemplo 18D**

Se agitó 1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (15 g) en ácido clorosulfónico (50 ml) y 1,2-dicloroetano (50 ml) a 70 °C durante 2 horas y se concentró. El concentrado en THF (200 ml) a 0 °C se trató con hidróxido de amonio concentrado (20 ml), se agitó durante 10 minutos y se vertió en éter etil dietílico (500 ml). El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

25

30

**Ejemplo 18E**

Una mezcla del EJEMPLO 18D (1,7 g) y el EJEMPLO 18C (1,67 g) en DMSO (17 ml) se trató con DIEA (1,22 ml), se calentó a 110 °C durante 24 horas, se vertió en acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

35

**Ejemplo 18F**

El EJEMPLO 18E (2,5 g) en THF (20 ml) a 25 °C se trató con borano.THF 1 M (22 ml), se agitó durante 24 horas, se trató con metanol y se concentró. El concentrado en metanol (20 ml) se trató con metanol saturado con HCl (75 ml), se agitó a reflujo durante 24 horas, se concentró, se vertió en NaOH 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con TEA al 0-5%/acetato de etilo.

40

45

**Ejemplo 18G**

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,47 (AB q, 4H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,36 (dd, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,41 (m, 4H), 2,13 (m, 2H).

55

**Ejemplo 19A**

Se trató 3-(R)-((carbobenciloxi) amino)-γ-butirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (62 g) en dioxano (700 ml) con morfolina (46 ml), se calentó a 65 °C durante 24 horas, se enfrió y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10% en acetato de etilo.

60

**Ejemplo 19B**

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 19A en el EJEMPLO 18B.

#### Ejemplo 19C

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 19B en el EJEMPLO 18C.

#### Ejemplo 19D

10 El EJEMPLO 19C (45,4 g) en THF (500 ml) a 55 °C se trató con borano.THF 1 M en THF (650 ml), se agitó durante 24 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con metanol, se vertió en metanol y se concentró. El concentrado en metanol (400 ml) se trató con HCl saturado en metanol (800 ml), se calentó a reflujo durante 24 horas, se concentró, se vertió en NaOH 2 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo, metanol al 10%/acetato de etilo, y metanol al 10%/acetonitrilo al 10%/TEA al 5%/acetato de etilo al 75%.

#### Ejemplo 19E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 19D en el EJEMPLO 18E.

#### 20 Ejemplo 19F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 19E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,31-3,23 (m, 8H), 2,43 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

#### 30 Ejemplo 20A

35 Se trató 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)-γ-butirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (1,8 g) en THF (20 ml) a 25 °C con pirrolidina (3 ml), se agitó durante 3 días y se concentró con un azeótropo de tolueno.

#### Ejemplo 20B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 20A en el EJEMPLO 18B.

40

#### Ejemplo 20C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 20B en el EJEMPLO 18C.

#### 45 Ejemplo 20D

50 El EJEMPLO 20C (1,8 g) en DMF (30 ml) a 25 °C se trató con TEA (950 μl) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, (1,5 g), se calentó a 60 °C durante 150 minutos, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

#### Ejemplo 20E

55 El EJEMPLO 20D (2,35 g) en THF (30 ml) a 25 °C se trató con borano.THF 1 M en THF (20 ml), se agitó durante 24 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con metanol, se vertió en HCl 6 M, se agitó durante 24 horas, se enfrió a 0 °C, se llevó a pH 12 con KOH y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo, metanol al 10%/acetato de etilo, y metanol al 10%/TEA al 5%/acetato de etilo al 85%.

60

#### Ejemplo 20F

65 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 20E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s a, 1H), 9,73 (s a, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,84 (m, 2H).

5

**Ejemplo 21**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1,1-dimetil-2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

10

Se trató 2-amino-2-metil-1-propanol (5 g) en diclorometano (200 ml) a 0 °C con dicarbonato de di-terc-butilo (3,5 g), se agitó durante 8 horas a 25 °C, se lavó con agua, ácido cítrico acuoso al 5%, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

**Ejemplo 21B**

Una mezcla del EJEMPLO 21A (980 mg), 2-mercaptotiazol (610 mg) y trifetilfosfina (1,5 g) en THF (12 ml) a 25 °C se agitó durante 20 minutos, se enfrió a 0 °C, se trató con diisopropilazodicarboxilato (1,1 ml) en THF (6 ml), se agitó a 25 °C durante 3 días, se trató con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2%-10%/hexanos.

20

**Ejemplo 21C**

El EJEMPLO 21B (410 mg) en éter dietílico (5 ml) a 25 °C se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml), se agitó durante 2,5 horas y se filtró.

**Ejemplo 21D**

Una mezcla del EJEMPLO 21C (300 mg) y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (300 mg) y DIEA (690 µl) en DMSO (2 ml) a 25 °C se agitó durante 18 horas, se enfrió a 15 °C, se trató con agua (25 ml), se acidificó con HCl 1 M, se enfrió a 0 °C, se agitó durante 1 hora y se filtró.

30

**Ejemplo 21E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 21D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,52 (d, 3H), 7,48 (d, 2H), 7,45 (dd, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,35 (m, 6H), 2,85 (s, 2H), 1,58 (s, 6H).

35

40

**Ejemplo 22A**

Una mezcla de 2-mercaptotiazol (4,6 g) y persulfato de tetra-n-butilamonio, preparado como se describe en Tetrahedron Lett. 1993, 34, 3581-3584, (14,7 g) en agua (460 ml) a 25 °C se agitó durante 18 horas y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

45

**Ejemplo 22B**

Una mezcla del EJEMPLO 18A (720 mg) y el EJEMPLO 22A (770 mg) en tolueno (9,1 ml) a 85 °C se trató con tributilfosfina (830 µl), se calentó a 85 °C, se agitó durante 5,5 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%-66%/hexanos.

50

**Ejemplo 22C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 22B en el EJEMPLO 18C.

55

**Ejemplo 22D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 22C en el EJEMPLO 19D.

60

**Ejemplo 22E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 22D en el EJEMPLO 21D.

65

**Ejemplo 22F**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((1,3-tiazol-2-ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 22E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (dd, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,79 (d, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,40 (m, 4H), 2,10 (m, 2H).

10 **Ejemplo 23A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 22A y tolueno por 2-disulfuro de tienilo y THF, respectivamente, en el EJEMPLO 22B.

15 **Ejemplo 23B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 23A en el EJEMPLO 18C.

**Ejemplo 23C**

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 23B en el EJEMPLO 19D.

**Ejemplo 23D**

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 23E**

- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((tien-2-ilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 23D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,80 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,18 (m, 6H), 2,95 (m, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,40 (t, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,02 (m, 1H).

**Ejemplo 24A**

- 40 Se trató N-terc-butoxicarbonil-L-serina metil éster (30 g) en diclorometano (300 ml) a 0 °C con DIEA (59,7 ml) y cloruro de metanosulfonilo (11,65 ml), se agitó durante 20 minutos, se trató con tiofenol (15,5 ml), se agitó a 25 °C durante 24 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-30%/hexanos.

45 **Ejemplo 24B**

- 50 El EJEMPLO 24A (8,35 g) en diclorometano (75 ml) se trató con DIBAL 1 M en diclorometano (94 ml), se agitó durante 2 horas, se trató con metanol, se vertió en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (300 ml), se agitó durante 30 minutos y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

**Ejemplo 24C**

- 55 Se trató NaH oleoso al 60% (480 mg) en dioxano (30 ml) a 25 °C con el EJEMPLO 24B (1,7 g) en dioxano (10 ml), se agitó durante 10 minutos, se trató con N,N-dimetilcloroacetamida (1,23 ml), se calentó a 70 °C durante 24 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

60 **Ejemplo 24D**

- 65 El EJEMPLO 24C (1,65 g) en THF (10 ml) a 25 °C se trató con borano.THF 1 M (20 ml), se agitó durante 24 horas, se trató con HCl 5 M (300 ml) y THF (300 ml), se agitó durante 2 días, se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH 12 con KOH y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado en DMF (30 ml) se trató con 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1 g) y TEA (627 μl), se calentó a 55 °C durante 90 minutos, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera,

se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo, metanol al 10%/acetato de etilo, y metanol al 10%/acetonitrilo al 10%/acetato de etilo al 80%.

#### Ejemplo 24E

5

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 24D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 10,90 (m, 1H), 9,90 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,13-7,39 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,47 (m, 8H), 3,23 (m, 4H), 2,75 (m, 6H).

#### Ejemplo 25A

15

20 Se trató dietilamina (4,15 ml) en THF (150 ml) a -78 °C con n-butil litio 2,5 M en hexanos (15,4 ml), se agitó durante 5 minutos a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con (2R,4S)-3-((benciloxi)carbonil)-4-metil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona, preparada como se describe en Helv. Chim. Acta 1991, 74, 800, (10 g) en THF (40 ml), se agitó durante 20 minutos, se trató con bromuro de alilo (4,29 ml), se agitó durante 1 hora, se agitó a 25 °C durante 18 horas, se vertió en tampón pH 7 y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

#### Ejemplo 25B

25

30 El EJEMPLO 25A (8,18 g) en metanol (200 ml) y agua (20 ml) a 25 °C se trató con LiOH.agua (1,95 g), se agitó durante 30 minutos, se vertió en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con NaOH 1 M y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El lavado de base se acidificó con HCl 12 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se concentró, y el concentrado en 1:1 de acetato de etilo/metanol (50 ml) a 25 °C se trató con (trimetilsilil)diazometano 2 M en THF (5 ml), se agitó durante 10 minutos y se concentró. Los concentrados se combinaron y se sometieron a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

#### Ejemplo 25C

35

40 El EJEMPLO 25B (5,03 g) en THF (75 ml) a 25 °C se trató con LiBH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> 1 M en THF (38 ml), se agitó durante 2 horas, se trató con metanol (30 ml), se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

#### Ejemplo 25D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 25C en el EJEMPLO 18B.

#### Ejemplo 25E

45

50 El EJEMPLO 25D (2,9 g) en éter dietílico (45 ml) y terc-butanol (45 ml) a 25 °C se trató con AD-mix-β (12,74 g), se agitó durante 18 horas, se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50%/hexanos. El producto en THF (30 ml) y agua (30 ml) a 25 °C se trató con NaIO<sub>4</sub> (2,75 g), se agitó durante 20 minutos, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 25F

55

60 El EJEMPLO 25E (1,92 g) en diclorometano (30 ml) a 25 °C se trató con clorhidrato de dimetilamina (684 mg), triacetoxiborohidruro sódico (1,9 g) y TEA (1,56 ml), se agitó durante 24 horas, se trató con metanol y agua y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

#### Ejemplo 25G

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 25F en el EJEMPLO 18C.

#### Ejemplo 25H

65

Una mezcla del EJEMPLO 25G (600 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzeno-sulfonamida (554 mg) en DMSO (7 ml) a 25 °C se trató con TEA (351 µl), se calentó a 60 °C durante 90 minutos, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-10%/acetato de etilo.

5

**Ejemplo 25I**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 25H en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (s, 1H), 10,90 (m, 1H), 10,22 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,54 (m, 4H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (d, 2H), 6,98-6,85 (m, 5H), 4,35 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,48 (m, 8H), 3,23 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 1,56 (s, 3H).

15

**Ejemplo 26A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo dimetilamina por metilamina en el EJEMPLO 18A.

20

**Ejemplo 26B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 26A en el EJEMPLO 18B.

**Ejemplo 26C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 26B en el EJEMPLO 18C.

30

**Ejemplo 26D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 26C en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 26E**

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 26D en el EJEMPLO 18F.

**Ejemplo 26F**

40

El EJEMPLO 26E (1,12 g) en THF (7 ml) y acetonitrilo (7 ml) a 25 °C se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (572 mg) y TEA (276 mg), se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

**Ejemplo 26G**

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 26F en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 26H**

50

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El EJEMPLO 26G se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo, y (NH<sub>3</sub> 7 M en metanol) al 10% en metanol. Una mezcla de la base libre en diclorometano a 25 °C se trató con 1:1 de HCl 2 M/éter dietílico (10 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s, 1H), 10,94 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 3,39 (m, 8H), 3,27 (m, 3H), 2,94 (m, 3H), 2,11 (m, 2H).

55

**Ejemplo 27A**

60

Una mezcla de Fmoc-D-Asp(O-terc-butil)-OH (10,25 g) y NMM (2,8 ml) en DME (30 ml) a -15 °C se trató con cloroformiato de isobutilo (4,1 ml), se agitó durante 10 minutos y se filtró. El filtrado se enfrió a 0 °C, se trató con NaBH<sub>4</sub> (2,84 g) en agua (15 ml), se agitó durante 5 minutos, se trató con agua, se agitó a 25 °C durante 3 horas y se filtró.

65

**Ejemplo 27B**

Una mezcla del EJEMPLO 27A (9,5 g), disulfuro de difenilo (7,86 g) y tributilfosfina (7,28 g) en tolueno (200 ml) a 80 °C se agitó durante 5 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo del 5% al 20%/hexanos.

**Ejemplo 27C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 27B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 27D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 27C en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 27E**

Ácido (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanoico

El EJEMPLO 27D (1 g) en diclorometano (5 ml) a 25 °C se trató con TFA (5 ml), se agitó durante 3 horas y se concentró. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55-7,35 (m, 7H), 7,27-7,11 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,39 (2, 2H), 3,31 (s, 8H), 3,26 (m, 2H), 2,81 (d, 2H).

**Ejemplo 28**

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida

Una mezcla del EJEMPLO 27E (160 mg) y N-metilmorfolina (27 µl) en DMF (1 ml) a 25 °C se trató con HATU (92 mg) e isopropilamina (50 µl), se agitó durante 5 horas, se trató con acetato de etilo (200 ml), se lavó con HCl al 1%, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, (1:1) diclorometano/acetato de etilo, y metanol al 5%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 6H), 6,92 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40 (m, 10H), 3,34 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

**Ejemplo 29A**

El EJEMPLO 27B (500 mg) en diclorometano (3 ml) a 25 °C se trató con TFA (3 ml), se agitó durante 3 horas y se concentró con un azeótropo de diclorometano.

**Ejemplo 29B**

Una mezcla del EJEMPLO 29A (450 mg) y NMM (140 µl) en DMF (3 ml) a 25 °C se trató con HATU (464 mg) y diisopropilamina (283 µl), se agitó durante 5 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con HCl al 1%, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo, metanol al 5%/diclorometano.

**Ejemplo 29C**

El EJEMPLO 29B (200 mg) en THF (5 ml) a 25 °C se trató con borano.THF 2 M en THF (1 ml), se agitó durante 4 horas, se trató con metanol (3 ml) y HCl concentrado (1 ml), se agitó durante 2 horas, llevó a pH 7 con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano y metanol al 5%/diclorometano.

**Ejemplo 29D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 29C en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 29E**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-



((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 29D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,88 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,89 (m, 3H), 6,71 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,61 (m, 8H), 3,19 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,09-0,75 (m, 12H).

#### Ejemplo 30A

El EJEMPLO 27C (2,2 g) en diclorometano (25 ml) a 0 °C se trató con TFA (25 ml) y agua (2,5 ml), se agitó a 25 °C durante 2 horas y se concentró con un azeótropo de tolueno.

#### Ejemplo 30B

El EJEMPLO 30A (1 g) en DME (25 ml) a 25 °C se trató con NMM (280 μl), se enfrió a -10 °C, se trató con cloroformiato de isobutilo (330 μl), se agitó durante 15 minutos, se trató con borohidruro sódico (277 mg) en agua (10 ml), se agitó durante 45 minutos y se concentró. El concentrado se trató con HCl 0,5 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 2%/diclorometano y metanol al 4%/diclorometano.

#### Ejemplo 30C

Una mezcla del EJEMPLO 30B (705 mg) y TEA (740 μl) en diclorometano (8 ml) a 0 °C se trató con SO<sub>3</sub>.piridina (850 mg) en DMSO (6 ml), se agitó a 25 °C durante 30 minutos, se trató ácido cítrico acuoso al 10% (p/v) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 30D

El EJEMPLO 30C (100 mg) y clorhidrato de azetidina (20 mg) en acetonitrilo (2 ml) a 25 °C se trató con DIEA (44 μl) u triacetoxiborohidruro sódico (67 mg), se agitó durante 16,5 horas, se absorbió sobre gel de sílice, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano y metanol al 10%/diclorometano saturado con NH<sub>3</sub>.

#### Ejemplo 30E

4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 30D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,35 (m, 14H), 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,33 (m, 5H), 3,13 (m, 5H), 2,40 (m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

#### Ejemplo 31A

Una mezcla de 3,6-dioxa-biciclo[3.1.0]hexano (3,44 g) y azida sódica (5,2 g) en agua (10 ml) a 60 °C se agitó durante 24 horas y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-40%/hexanos.

#### Ejemplo 31B

Una mezcla del EJEMPLO 31A (3,23 g), dicarbonato de di-terc-butilo (8,73 g), e hidróxido de paladio al 20% en peso sobre carbono (200 mg) en etanol (15 ml) a 25 °C se trató con trietilsilano (4,651 g), se agitó a 50 °C durante 16 horas, se filtró y se concentró. El concentrado recristalizó en acetato de etilo/hexanos.

#### Ejemplo 31C

Una mezcla del EJEMPLO 31B (2,03 g) y difenildisulfuro (2,401 g) en tolueno (20 ml) a 25 °C se trató con tributilfosfina (2,224 g), se agitó durante 16 horas a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0%-40%/hexanos.

#### Ejemplo 31D

El EJEMPLO 31C (590 mg) en 1:1 de dioxano/diclorometano (8 ml) a 25 °C se trató con HCl 4 M en dioxano (5 ml),

se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se trituro con éter dietílico y se filtró.

#### Ejemplo 31E

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 31D en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 31F

10 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfanil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 31E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (d a, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (t, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,74 (quintuplete, 1H), 4,45 (c, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,86 (s a, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,49 (s a, 4H), 3,12 (s a, 2H), 2,89 (s, 2H).

#### Ejemplo 32A

20 Una mezcla de limaduras de magnesio (432 mg) y un cristal de yodo en éter dietílico (30 ml) a 25 °C se trató con bromuro de 2-bromobencilo (4,5 g), se agitó durante 3 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con éster etílico del ácido 4-(4-oxo-piperidin-1-il)benzoico, preparado como se describe en Synthesis 1981, 606-608, (3,7 g) en 1:1 de éter dietílico/THF (40 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas, se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

#### Ejemplo 32B

30 El EJEMPLO 32A (1,6 g) en THF (20 ml) a 25 °C se trató con hidruro sódico oleoso al 60% (288 mg), se calentó a 50 °C durante 2 horas, se trató con HMPA (3 ml) y yoduro de metilo (3,0 ml), se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con NaHSO<sub>4</sub> acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%-15%/hexanos.

#### 35 Ejemplo 32C (y EJEMPLO 32B al 25% (p/p))

Una mezcla del EJEMPLO 32B (640 mg), ácido 4-clorofenilborónico (465 mg), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (122 mg) y carbonato de cesio (1,46 g) en DMF (15 ml) a 80 °C se agitó durante 2 días y se trató con acetato de etilo y salmuera. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%-15%/hexanos.

#### Ejemplo 32D

45 Este ejemplo se obtuvo sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 32C en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 32E

50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 32D en el EJEMPLO 2D y se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,38 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,28 (m, 7H), 7,15 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,18 (t, 2H).

#### Ejemplo 33

60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo durante 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenceno-sulfonamida y el EJEMPLO 2C por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, y el EJEMPLO 32D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D y se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna

Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,17 (t, 2H).

#### Ejemplo 34

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-hidroxi-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El EJEMPLO 27E (6,7 g) en DME (50 ml) a -15 °C se trató con NMM (920 µl) y cloroformiato de isobutilo (1,09 ml), se agitó durante 20 minutos, se trató con borohidruro sódico (1,59 g) en agua (10 ml), se agitó durante 30 minutos, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo, y metanol al 10%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,31 (m, 8H), 3,27 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

#### Ejemplo 35A

El EJEMPLO 34 (786 mg) en diclorometano (5 ml) a 25 °C se trató con para-toluenosulfónico anhídrido (326 mg), N,N-dimetilaminopiridina (122 mg) y DIEA (350 µl), se agitó durante 18 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con HCl al 1%, NaHCO<sub>3</sub> saturado, y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 35B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El EJEMPLO 35A (100 mg) en DMF (2 ml) a 25 °C se trató con DIEA (100 µl) e isopropilamina (60 µl), se agitó a 50 °C durante 18 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano, 1:1 de diclorometano/acetato de etilo, y (NH<sub>3</sub> 7 M en metanol) al 10% en diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,12 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,16 (m, 6H).

#### Ejemplo 36A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2-naftalenoborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 36B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 36C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(2-naftil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,49 (tt, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,99 (s a, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

#### Ejemplo 37A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 1-naftalenoborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 37B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 37A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 37C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(1-naftil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 37B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 9,59 (s a, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (dd, 2H), 7,85 (dd, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,75 (s a, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

10 **Ejemplo 38A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-cianofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 38B**

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 38A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 38C**

- 20 N-(4-(4-((3'-ciano(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 38B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 9,47 (s a, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 5H), 6,93 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,15 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,14 (dd, 2H).

**Ejemplo 39A**

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-metoxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 39B**

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 39C**

- 40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((3'-metoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 39B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 4H), 4,31 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,39 (d, 3H), 3,15 (m, 5H), 2,75 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

**Ejemplo 40A**

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-clorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 40B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 40A en el EJEMPLO 2C.

55 **Ejemplo 40C**

N-(4-(4-((3'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 40B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

65 **Ejemplo 41A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2-clorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 41B

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 41A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 41C

10 N-(4-(4-((2'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 41B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 3,02 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

#### Ejemplo 42A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3,4-metileno-dioxibenzeborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 42B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 42A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 42C

30 N-(4-(4-(2-(1,3-benzodioxol-5-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 42B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (s a, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,96 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,12 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

#### Ejemplo 43A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido tiofeno-3-borónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 43B

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 43A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 43C

45 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(3-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 43B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,48 (s a, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 5H), 6,95 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

#### Ejemplo 44A

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido piridin-3-borónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 44B

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 44A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 44C

65 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piridin-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 44B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), 9,66 (s a, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

5

**Ejemplo 45A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 8-quinolinaborónico en el EJEMPLO 2B.

10 **Ejemplo 45B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 45A en el EJEMPLO 2C.

15 **Ejemplo 45C**

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-8-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 45B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 9,84 (s a, 1H), 9,61 (s a, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,10 (td, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,56 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,89 (d, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,39 (d, 4H), 3,14 (m, 3H), 2,97 (m, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

25 **Ejemplo 46A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido benzofuran-2-borónico en el EJEMPLO 2B.

30 **Ejemplo 46B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 46A en el EJEMPLO 2C.

35 **Ejemplo 46C**

N-(4-(4-(2-(1-benzofuran-2-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 46B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 9,63 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,69 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (td, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, 4H), 7,01 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,15 (m, 5H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

45 **Ejemplo 47A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 2B.

50 **Ejemplo 47B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 44A en el EJEMPLO 2C.

55 **Ejemplo 47C**

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 44B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,22 (m, 9H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 4H), 3,16 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

65 **Ejemplo 48A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3-quinolinaborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 48B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 48A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 48C

5 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(quinolin-3-il)benzil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 48B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,68 (td, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (d, 4H), 6,90 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,13 (dd, 2H).

#### Ejemplo 49A

15 Una mezcla del EJEMPLO 1A (272 mg), 1-bromo-naftaleno-2-carbaldehído (0,409 g), MP-BH<sub>3</sub>CN (2,47 mmol/g, 1,41 g) y ácido acético (0,14 g) en 1:1 de metanol/diclorometano (8 ml) se agitó durante 1 día a 25 °C, se filtró y se concentró. El concentrado se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y diclorometano, y la capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%-50%/hexanos.

20

#### Ejemplo 49B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 49A en el EJEMPLO 2B.

25

#### Ejemplo 49C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 49B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 49D

N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 49C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,28 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,23 (s a, 2H), 3,82 (s a, 4H), 3,67 (dd, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,16 (s a, 2H), 2,97 (s a, 2H).

40

#### Ejemplo 50

45 N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 49C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,94 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,15 (dd, 2H).

50

#### Ejemplo 51

55 N-(4-(4-((1-(4-clorofenil)-2-naftil)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 49C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 9,89 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,62 (m 3H), 3,41 (d, 5H), 3,18 (m, 5H), 3,01 (s a, 4H), 2,19 (dd, 2H).

60

65

#### Ejemplo 52A

Una mezcla de 6-oxa-biciclo[3.1.0]hexano (1,68 g) y  $\text{NaN}_3$  (2,6 g) en agua (5 ml) a 60 °C se agitó durante 3 días. La capa de agua se extrajo con diclorometano, y el extracto se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-40%/hexanos.

5

**Ejemplo 52B**

Una mezcla del EJEMPLO 52A (1,017 g), dicarbonato de di(terc-butilo) (2,619 g),  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (100 mg) y trietilsilano (1,395 g) en etanol (15 ml) a 50 °C se agitó durante 16 horas, se concentró parcialmente y se repartió entre acetato de etilo y agua. El extracto se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-60%/hexanos.

10

**Ejemplo 52C**

Una mezcla del EJEMPLO 52B (0,201 g) y difenildisulfuro (262 mg) en tolueno (2 ml) a 25 °C se trató con tri-n-butilfosfina (243 mg), se agitó durante 16 horas a 80 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

15

**Ejemplo 52D**

Una mezcla del EJEMPLO 52C (0,325 g) y HCl 4 M en dioxano (2,5 ml) en diclorometano (3 ml) a 25 °C se agitó durante 3 horas y se concentró parcialmente. El concentrado se trató con éter dietílico y se filtró.

20

**Ejemplo 52E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 52D en el EJEMPLO 21D.

25

**Ejemplo 52F**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)ciclopentil)amino)benzenosulfonamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 52E en el EJEMPLO 2D.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,08 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,39 (td, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,32 (s a, 2H), 4,10 (s a, 2H), 4,09 (quintuplete, 1H), 3,85 (c, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,25 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,25 (sext., 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

35

**Ejemplo 53**

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)ciclopentil)amino)benzenosulfonamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 52E, en el EJEMPLO 32E.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,94 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,16 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,09 (quintuplete, 1H), 3,84 (c, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,83 (t, 1H), 2,25 (sext., 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,17 (m, 2H).

45

**Ejemplo 54**

N-(9-(9-((9'-fluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-9-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 4C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,06 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,52 (s a, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,24 (s a, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,66 (c, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,14 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H).

55

60

**Ejemplo 55A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 3,4-diclorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

65



**Ejemplo 55B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 55A en el EJEMPLO 2C.

**5 Ejemplo 55C**

N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 55B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,26 (tt, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,67 (c, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,12 (s a, 2H), 2,93 (s a, 2H).

**Ejemplo 56**

20 N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 55B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,39 (d, 3H), 3,14 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

**Ejemplo 57**

30 N-(4-(4-((3',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 55B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 4H), 3,63 (m, 3H), 3,40 (d, 5H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,18 (dd, 2H).

**40 Ejemplo 58A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-trifluorometilfenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**45 Ejemplo 58B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 58C**

50 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 58B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 9,85 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,19 (t, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,00 (s a, 4H), 3,67 (c, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,94 (s a, 2H).

**Ejemplo 59**

65 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 58B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s a, 1H), 10,01 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,98 (s a, 2H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,90 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

5 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 58B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s a, 1H), 9,99 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,32 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,62 (m, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,20 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,18 (dd, 2H).

#### 15 **Ejemplo 61A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-trifluorometoxiborónico en el EJEMPLO 2B.

#### 20 **Ejemplo 61B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 61A en el EJEMPLO 2C.

#### 25 **Ejemplo 61C**

3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 61B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,75 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 3,98 (s a, 4H), 3,67 (c, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,11 (s a, 2H), 2,89 (s a, 2H).

#### 35 **Ejemplo 62**

40 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 61B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 10,05 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,82 (s a, 2H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

#### 45 **Ejemplo 63**

50 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-(trifluorometoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 61B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (s a, 1H), 9,99 (s a, 2H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,76 (s a, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), -3,63 (m, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,20 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,18 (dd, 2H).

#### 60 **Ejemplo 64A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-fenoxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### 65 **Ejemplo 64B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 64A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 64C

- 5 3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 64B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 7H), 7,26 (t, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,07 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,36 (s a, 2H), 3,80 (s a, 4H), 3,67 (c, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,15 (s a, 2H), 2,87 (s a, 2H).

#### 15 Ejemplo 65

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((4'-fenoxi(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 64B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 9,98 (s a, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 5H), 7,07 (d, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,63 (m, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,18 (dd, 2H).

#### Ejemplo 66A

30 Se trató ADDP (11,43 g) en THF (100 ml) a 25 °C con tributilfosfina (9,16 g), se agitó durante 10 minutos, se trató con ciclohexil éster del ácido (S)-3-terc-butoxicarbonilamino-4-hidroxibutírico (9,1 g), preparado como se describe en Tet. Lett. (1995), 36(8), 1223, en THF (20 ml) y tiofenol (6,61 g), se agitó durante 2 días, se trató con éter dietílico y se filtró. El filtrado se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-15%/hexano.

#### 35 Ejemplo 66B

Una mezcla del EJEMPLO 66A (7,1 g) y HCl 4 M en dioxano (30 ml) se agitó durante 5 horas y se concentró.

#### 40 Ejemplo 66C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 66B en el EJEMPLO 21D.

#### 45 Ejemplo 66D

Una mezcla del EJEMPLO 66C (8,341 g) e hidróxido de litio (1,426 g) en 1:1 de THF/agua (100 ml) se agitó durante 18 horas a 25 °C, se concentró parcialmente, se trató con agua (250 ml), se lavó con diclorometano/acetato de etilo, se acidificó con HCl 12 M a pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### 50 Ejemplo 66E

Una mezcla del EJEMPLO 66D (6,42 g) y NMM (1,67 g) en DME (70 ml) a 0-5 °C se trató con cloroformiato de isobutilo (2,14 ml), se agitó durante 5 minutos, se trató con dimetilamina 2 M en THF (40 ml), se agitó a 25 °C, se concentró y se filtró.

#### Ejemplo 66F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 66E en el EJEMPLO 18F.

#### 60 Ejemplo 66G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 66F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (t, 3H), 7,16 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,07 (s a, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,40 (m, 4H), 2,08 (m, 2H).

5

**Ejemplo 67A**

Se trató ADDP (16,94 g) en THF (90 ml) a 25 °C con tributilfosfina (13,55 g), se agitó durante 10 minutos, se trató con éster terc-butílico del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetiletil)carbámico (8,47 g), preparado como se describe en Synlett. (1997), (8), 893-894, en THF (30 ml) y tiofenol (7,38 g), se agitó durante 1 día, se trató con éter dietílico y se filtró. El filtrado se concentró, y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-15%/hexanos.

10

**Ejemplo 67B**

Una mezcla del EJEMPLO 67A (0,562 g) y ácido magnesio monoperoxi ftálico al 80% (1,36 g) en THF (10 ml) se agitó durante 18 horas, se trató con diclorometano y se filtró. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.

15

20

**Ejemplo 67C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66A por el EJEMPLO 67B en el EJEMPLO 66B.

25

**Ejemplo 67D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 67C en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 67E**

30

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfonil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 67D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,64 (td, 2H), 7,52 (d, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,23 (tt, 1H), 7,16 (tt, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,30 (s a, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,84 (s a, 2H), 3,13 (s a, 4H), 2,86 (s a, 2H), 1,62 (s, 6H).

35

40

**Ejemplo 68A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2,4-diclorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

45

**Ejemplo 68B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 68A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 68C**

50

N-(4-(4-((2',4'-dicloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 68B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 9,89 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,26 (s a, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,38 (d, 3H), 3,13 (m, 7H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

55

60

**Ejemplo 69A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido tiofeno-2-borónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 69B**

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 69A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 69C**

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(2-tienil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 69B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,96 (d, 2H), 4,41 (s a, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,38 (d, 3H), 3,13 (m, 7H), 2,75 (s, 6H), 2,15 (dd, 2H).

**Ejemplo 70A**

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 70B**

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 70A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 70C**

N-(4-(4-((4'-cloro-2'-metil(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 70B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 7H), 3,38 (d, 2H), 3,11 (m, 6H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H), 1,96 (s, 3H).

**Ejemplo 71A**

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 2,4-difluorofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 71B**

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 71A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 71C**

40 N-(4-(4-((2',4'-difluoro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 71B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,54 (quintuplete, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,15 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,13 (dd, 2H).

**Ejemplo 72A**

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66A por éster terc-butílico del ácido (2-bencenosulfoniletil)carbámico, preparado como se describe en el documento WO2001-US11395, en el EJEMPLO 66B.

**Ejemplo 72B**

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 72A en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 72C**

60 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfonil)etil)amino)bencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 72B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,75 (d, 3H), 7,67 (tt, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,37 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,40 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,29 (s a, 2H), 3,13 (s a,

2H), 2,81 (s a, 2H).

### Ejemplo 73

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfonil)etil)amino)bencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 72B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,67 (tt, 1H), 7,54 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (s a, 2H), 3,92 (s a, 2H), 3,78 (s, 4H), 3,26 (s a, 2H), 3,09 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H).

### Ejemplo 74

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfanil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 31E en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s a, 1H), 9,88 (s a, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,46 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,07 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,73 (quintuplete, 1H), 4,44 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,24 (s a, 2H), 4,17 (dd, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,24 (s a, 4H), 2,88 (s a, 4H).

### Ejemplo 75A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 5-metiltiofeno-2-borónico en el EJEMPLO 2B.

### Ejemplo 75B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 75A en el EJEMPLO 2C.

### Ejemplo 75C

35 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5-metil-2-tienil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 75B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,86 (m, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,39 (d, 3H), 3,13 (m, 3H), 2,99 (s a, 2H), 2,75 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,15 (dd, 2H).

### Ejemplo 76A

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67A por el EJEMPLO 31C en el EJEMPLO 67B.

### Ejemplo 76B

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 66A por el EJEMPLO 76A en el EJEMPLO 66B.

### Ejemplo 76C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 76B en el EJEMPLO 21D.

55

### Ejemplo 76D

60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)bencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 76C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,88 (sext., 1H), 4,80 (quintuplete, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,28 (s a, 2H), 4,23 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,14 (s a, 2H), 2,96 (s a, 4H).

**Ejemplo 77**

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((4-(fenilsulfonil)tetrahidro-3-furanil)amino)benzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 76C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,71 (dd, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,48 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,88 (sext., 1H), 4,80 (quintuplete, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,30 (s a, 2H), 4,22 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,17 (s a, 2H), 2,89 (s a, 4H).

**Ejemplo 78**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metil-4-(fenilsulfanil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49A por el EJEMPLO 832175D en el EJEMPLO 49B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (s a, 1H), 10,46 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,40 (t, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,69 (s a, 1H), 4,25 (s a, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,29 (s a, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,75 (s a, 2H).

**Ejemplo 79**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,21 (s a, 4H), 2,82 (s a, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,32 (s a, 4H), 2,20 (s a, 2H), 2,17 (s a, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,67 (m, 4H).

**Ejemplo 81A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-bromofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 81B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 81A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 81C**

N-(4-(4-((4'-bromo(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 81B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (s a, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,77 (s a, 2H), 3,14 (m, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (dd, 2H).

**Ejemplo 82A**

55 Se trató 4'-cloro-bifenil-2-carbonitrilo, preparado como se describe en J. Org. Chem. (1984), 49(9), 1594-1603), (0,35 g) en éter dietílico (25 ml) a -75 °C con isopropóxido de titanio (0,53 ml) y bromuro de etil magnesio 3 M en éter dietílico (1,2 ml), se agitó durante 10 minutos, se agitó a 25 °C durante 1 hora, se trató con BF<sub>3</sub>·eterato de dietilo (0,41 ml), se agitó durante 1 hora, se trató con HCl 1 M (5 ml) y después con NaOH al 10% (15 ml) y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%-50%/hexanos).

**Ejemplo 82B**

65 Una mezcla de éster etílico del ácido 4-(bis(2-metanosulfoniloxietil)amino)benzoico, preparado como se describe en J. Med. Chem. (1977), 21(1), 16-26, (80,6 mg), EJEMPLO 82A (58,5 mg) y carbonato potásico (69,1 mg) en acetonitrilo (5 ml) en un reactor de microondas a 160 °C se agitó durante 30 minutos, se trató con acetato de etilo

(10 ml), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-30%/hexanos.

#### Ejemplo 82C

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 82B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 82D

10 N-(4-(4-(1-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)ciclopropil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 82C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (m, 5H), 6,89 (d, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,20 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,44 (s a, 4H), 2,13 (dd, 2H), 1,01 (s a, 2H), 0,82 (s a, 2H).

#### Ejemplo 83A

20 Una mezcla de dimetilamina 2 M en THF (27 ml), ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-feniltiopropiónico (5,8 g), HOBT (2,67 g) y EDAC.HCl (5,2 g) en THF (50 ml) se agitó durante 18 horas a 25 °C, se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 15-50%/hexanos.

#### Ejemplo 83B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 83A en el EJEMPLO 18C.

#### Ejemplo 83C

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 83B en el EJEMPLO 18F.

#### Ejemplo 83D

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 83C en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 83E

40 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 83D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,89 (s a, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,16 (s a, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,26 (s a, 2H), 2,21 (s a, 2H), 1,71 (s a, 4H).

#### Ejemplo 84

50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 83D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s a, 1H), 9,94 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,66 (m, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,43 (d, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,12 (s a, 4H), 2,87 (s a, 3H), 2,82 (s, 3H).

#### Ejemplo 85A

Este ejemplo se preparó sustituyendo dimetilamina por dietilamina en el EJEMPLO 83A.

#### Ejemplo 85B

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 85A en el EJEMPLO 18C.



**Ejemplo 85C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 85B en el EJEMPLO 18F.

5

**Ejemplo 85D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 85C en el EJEMPLO 21D.

10 **Ejemplo 85E**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 85D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,15 (s a, 1H), 9,99 (s a, 1H), 9,02 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,26 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (dd, 2H), 3,15 (m, 6H), 2,92 (s a, 4H), 1,19 (m, 6H).

20

**Ejemplo 86A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo dimetilamina por morfolina en el EJEMPLO 83A.

25 **Ejemplo 86B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 86A en el EJEMPLO 18C.

**Ejemplo 86C**

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 86B en el EJEMPLO 18F.

**Ejemplo 86D**

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 86C en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 86E**

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 86D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,59 (s a, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,12 (s a, 6H), 2,90 (s a, 3H).

**Ejemplo 87**

50 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 85D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,16 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,10 (m, 3H), 6,96 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,88 (s a, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,59 (s a, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,27 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,71 (s a, 4H), 1,19 (dd, 6H).

60 **Ejemplo 88**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 86D,

respectivamente, en el EJEMPLO 2D.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,11 (s a, 1H), 9,97 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,90 (s a, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,17 (s a, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,26 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 1,71 (s a, 4H).

5

**Ejemplo 89**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10

Una mezcla del EJEMPLO 833566 (44,9 mg) y 2,47 mmol/g de MP-BH<sub>3</sub>CN (0,81 g) en 1:1 de diclorometano/metanol a 25 °C (4 ml) se trató con DIEA y ácido acético a pH 5-6, se agitó durante 18 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre C-18 con acetonitrilo al 30-100%/agua/TFA al 0,1%.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,13 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 0,81 (m, 4H).

15

**Ejemplo 90A**

20

Una mezcla de limaduras de magnesio (0,144 g) y un cristal de yodo a 25 °C se trató con bromuro de 2-fenilbencilo (1,48 g) en éter dietílico (10 ml), se agitó durante 3 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con éster etílico del ácido 4-(4-oxo-piperidin-1-il)benzoico, preparado como se describe en J. Het. Chem. 1969, 6, 941, (1,48 g) en éter dietílico (5 ml) y THF (5 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas y se trató con acetato de etilo y NH<sub>4</sub>Cl acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexano.

25

**Ejemplo 90B**

30

El EJEMPLO 90A (0,27 g) en THF (10 ml) a 25 °C se trató con NaH oleoso al 60% (0,24 g), se agitó durante 2 horas a 50 °C, se trató con HMPA (2 ml) y yoduro de metilo (2 ml), se calentó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a 0 °C y se trató con acetato de etilo y NaHSO<sub>4</sub> acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

35

**Ejemplo 90C**

Una mezcla del EJEMPLO 90B (0,09 g) y LiOH 1 M (1 ml) en dioxano (5 ml) a 60 °C se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado en agua se trató con HCl 2 M y se filtró.

40

**Ejemplo 90D**

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 90C en el EJEMPLO 2D.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,95 (s a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,30 (m, 10H), 7,15 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,88 (m, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (c, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

50

**Ejemplo 91A**

Una mezcla de limaduras de magnesio (0,432 g) y un cristal de yoduro a 25 °C se trató con bromuro de 2-bromobencilo (4,5 g) en éter dietílico (30 ml), se agitó durante 3 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con éster etílico del ácido 4-(4-oxo-piperidin-1-il)benzoico, preparado como se describe en J. Het. Chem. 1969, 6, 941, (3,7 g) en éter dietílico (20 ml) y THF (10 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas y se trató con acetato de etilo y NH<sub>4</sub>Cl acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexano.

55

**Ejemplo 91B**

El EJEMPLO 91A (1,6 g) en THF (20 ml) a 25 °C se trató con NaH oleoso al 60% (0,288 g), se agitó durante 2 horas a 50 °C, se trató con HMPA (3 ml) y yoduro de metilo (3 ml), se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a 0 °C y se trató con acetato de etilo y NaHSO<sub>4</sub> acuoso. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-15%/hexanos.

65

**Ejemplo 91C**

5 Una mezcla del EJEMPLO 91B (0,6 g) y LiOH 1 M (5 ml) en dioxano (5 ml) a 60 °C se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado en agua se trató con HCl 2 M y se filtró.

**Ejemplo 91D**

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 91C en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 91E**

15 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-3-il)bencil)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Una mezcla del EJEMPLO 91D (0,08 g), ácido 3-piridinaborónico (0,04 g), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,01 g), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,1 g) en DMF (1 ml) a 80 °C se agitó durante 2 días y se trató con acetato de etilo y salmuera. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos se combinaron, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,44 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 7,13 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,88 (m, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (c, 2H), 1,49 (d, 2H), 1,20 (dt, 2H).

**Ejemplo 92**

25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-4-(2-(piridin-4-il)bencil)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-piridinaborónico por ácido 4-piridinaborónico en el EJEMPLO 91. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (s a, 1H), 8,75 (d, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (c, 2H), 1,49 (d, 2H), 1,20 (dt, 2H).

**Ejemplo 93**

35 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-4-(2-(2-tienil)bencil)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-piridinaborónico por ácido tiofeno-2-borónico en el EJEMPLO 91. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,3 (m, 8H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,12 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,43 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,55 (d, 2H), 1,30 (dt, 2H).

**Ejemplo 94**

45 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-metoxi-9-(2-(3-tienil)bencil)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-piridinaborónico por ácido tiofeno-3-borónico en el EJEMPLO 91. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,28 (m, 7H), 7,16 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,45 (s, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,49 (d, 2H), 1,25 (dt, 2H).

**Ejemplo 95A**

55 Se trató N-metil-2,2,2-trifluoroacetamida (6,35 g) en éter dietílico (25 ml) a -15 °C con hidruro de litio y aluminio (3,8 g) en éter dietílico (25 ml) durante 1 hora, se agitó durante 2 horas, se agitó a 25 °C durante 16 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con agua y se destiló a 34-36 °C. El destilado se trató con HCl y se filtró.

**Ejemplo 95B**

65 4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por el EJEMPLO 95A en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,12 (c, 2H), 3,35 (m, 10H), 3,04 (s, 3H), 2,42 (m, 4H).

#### 5 Ejemplo 96A

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2,2,2-trifluoroetilamina en el EJEMPLO 28.

#### 10 Ejemplo 96

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)amino)bencenosulfonamida

15 Se trató borano-sulfuro de dimetilo (0,37 ml) con el EJEMPLO 96A (110 mg) en THF (2 ml) a 25 °C, durante 5 horas, se trató con metanol y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC con acetonitrilo al 0-70%/agua/TFA al 0,1%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,35 (m, 4H), 7,15 (m, 6H), 6,92 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,5 (m, 12H), 2,42 (m, 4H).

#### 20 Ejemplo 97A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100A por trifluoroacetamida de metilo en el EJEMPLO 100B.

#### Ejemplo 97B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina y el EJEMPLO 27E por el EJEMPLO 97A y el EJEMPLO 30A en el EJEMPLO 28.

#### Ejemplo 97C

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 96A por el EJEMPLO 97C en el EJEMPLO 96.

#### Ejemplo 97D

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 97C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,71 (m, 3H), 7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,29 (m, 5H), 7,11 (d, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,75 (m, 12H), 3,31 (c, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,09 (m, 2H).

#### Ejemplo 98

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 32D y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,14 (m, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,47 (d, 2H), 1,17 (t, 2H).

#### 55 Ejemplo 99

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 32D y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 7,16 (m, 3H), 6,81 (d, 2H), 3,66 (c, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,48 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,18 (dt, 2H).

65

**Ejemplo 100A**

5 Se trató anhídrido trifluoroacético (15 g) en éter dietílico (80 ml) a -10 °C con etilamina durante 40 minutos y se destiló al vacío a 68 °C.

**Ejemplo 100B**

10 El EJEMPLO 100A (7,8 g) en éter dietílico (25 ml) a -15 °C se trató con hidruro de litio y aluminio (4,17 g) en éter dietílico (25 ml) durante 1 hora, se agitó durante 2 horas, después a 25 °C durante 16 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con agua (10 ml), NaOH al 15% (10 ml) y agua (30 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. El filtrado se trató con HCl y se filtró.

**Ejemplo 100C**

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina y el EJEMPLO 27E por el EJEMPLO 100B y el EJEMPLO 30A en el EJEMPLO 28.

**Ejemplo 100D**

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 96A por el EJEMPLO 100C en el EJEMPLO 96.

**Ejemplo 100E**

25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(etil(2,2,2-trifluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 100D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,35 (m, 6H), 3,13 (c, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,56 (c, 2H), 2,40 (s, 4H), 1,90 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

**Ejemplo 101**

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-fluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2-fluoroetilamina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (s, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 4,71 (t, 1H), 4,61 (t, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,25 (m, 12H), 2,11 (m, 2H).

**Ejemplo 102**

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2,2-difluoroetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2,2-difluoroetilamina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 6,36 (tt, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,49 (t, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,13 (m, 2H).

**Ejemplo 103A**

55 Una mezcla del EJEMPLO 2 (250 mg) y Pd al 10% sobre carbono (100 mg) en metanol (5 ml) y acetato de etilo (5 ml) a 25 °C se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 18 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite<sup>®</sup>) y se concentró.

**Ejemplo 103B**

60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida

65 Una mezcla del EJEMPLO 103A (0,06 g) en ácido fórmico al 80% (3 ml) a 100 °C se agitó durante 3 horas y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna Waters

Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 3,85 (m, 6H), 3,66 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,71 (s, 6H), 2,45 (m, 2H).

5

**Ejemplo 104**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida

10

Una mezcla del EJEMPLO 103A (0,06 g) y HCl 12 M (0,56 ml) en ácido acético (2 ml) a 0 °C se trató con NaNO<sub>2</sub> (7,2 mg) en agua (0,38 ml), se agitó durante 2 horas y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 µm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,04 (m, 5H), 6,92 (d, 2H), 5,24 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,71 (s, 6H).

15

**Ejemplo 105A**

20 Se trató cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (5 g) en diclorometano (110 ml) a -78 °C con NH<sub>3</sub> 7 M en metanol (8,1 ml), se agitó a -20 °C y se acidificó con HCl 1 M. La capa de agua se separó y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se recristalizó en hexano/acetato de etilo.

**Ejemplo 105B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C con el EJEMPLO 18E en el EJEMPLO 18F.

**Ejemplo 105B**

30

Una mezcla del EJEMPLO 105A (0,5 g), EJEMPLO 105B (0,5 g) y DIEA (0,8 ml) en THF (6 ml) a 80 °C se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano.

**Ejemplo 105C**

Una mezcla del EJEMPLO 105B (0,05 g) y KOH (0,031 g) en terc-butanol (2 ml) a reflujo se agitó durante 6 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5-10%/diclorometano.

40

**Ejemplo 105D**

5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 105C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,10 (m, 1H), 1,96 (m, 1H).

50

**Ejemplo 106B**

55 Una mezcla del EJEMPLO 1A (1,5 g), cloruro de 2-bromobenzoilo (1,5 g) y DIEA (2 ml) en THF (20 ml) a 25 °C se agitó durante 16 horas, se filtró y se concentró.

**Ejemplo 106C**

60 El EJEMPLO 106B (0,3 g), ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborónico (0,146 g), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,03 g) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (0,4 ml) en 7:3:2 de DME/agua/etanol (3 ml) a 150 °C en un tubo de reacción de microondas de 10 ml se agitó en un reactor de microondas durante 20 minutos, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-50%/hexanos.

**Ejemplo 106D**

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 106C en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 106E

5 N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 106D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,30 (m, 11H), 6,80 (d, 2H), 6,73 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,04 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (m, 2H).

#### Ejemplo 107A

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborónico por ácido 4-(metilsulfanil)fenilborónico en el EJEMPLO 106C.

#### Ejemplo 107B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 107A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 107C

25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 107B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 5H), 7,17 (m, 5H), 6,83 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,73 (d, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (m, 2H).

#### Ejemplo 108A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-(N,N-dimetilamino)fenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el EJEMPLO 106C.

#### Ejemplo 108B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 108A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 108C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfanil)(1,1'-bifenil)-2-il)carbonil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 108B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,49 (m, 8H), 7,17 (m, 5H), 6,83 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (m, 2H).

#### Ejemplo 109

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-ciano-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 105B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,27 (m, 43H), 7,14 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,00 (m, 5H), 6,91 (m, 1H), 6,67 (d, 2H), 6,37 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,58 (s, 6H), 1,84 (m, 2H).

#### Ejemplo 110A

65 Se agitó éster metílico del ácido 3,4-dihidroxi-butírico, preparado como se describe en Chem. Lett., 1984, 1389, (510 mg) en dimetilamina en THF (19 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C durante 12 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-20%/diclorometano.

#### Ejemplo 110B

Una mezcla del EJEMPLO 110A (200 mg), benzenotiol (153  $\mu$ l) y tributilfosfina (372  $\mu$ l) en THF (10 ml) a 0 °C se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (377 mg), se agitó a 25 °C durante 12 horas y se trató con acetato de etilo y NaOH 1 M. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo del 0% al 80%/diclorometano.

#### Ejemplo 110C

El EJEMPLO 110B (160 mg) en THF (2,3 ml) a 25 °C se trató con borano.THF (1 ml), se agitó durante 5 horas, se trató con HCl saturado metanólico (3 ml), se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol saturado con NH<sub>3</sub> al 0-10% (NH<sub>3</sub> saturado)/diclorometano.

#### 15 Ejemplo 110D

El EJEMPLO 110C (224 mg) en DMF (1 ml) a 0 °C se trató con NaH (40 mg), se agitó a 25 °C durante 1 hora, se enfrió a 0 °C, se trató con 15-corona-5 (146  $\mu$ l), se agitó durante 15 minutos, se trató con 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, (110 mg), se agitó a 25 °C durante 2 horas, se trató con NH<sub>4</sub>Cl saturado (200  $\mu$ l) y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50-100%/hexano y después se cambió a metanol saturado con NH<sub>3</sub> al 0-10%/diclorometano.

#### Ejemplo 110E

25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 110D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,70 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,92 (d, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,23 (m, 2H).

#### Ejemplo 111

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,29 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,40 (m, 10H), 2,18 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 0,87 (m, 2H).

#### Ejemplo 112

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  12,09 (s, 1H), 9,62 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 7H), 6,93 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,40 (m, 14H), 3,19 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

#### Ejemplo 113

55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,06 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,97 (d, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (m, 14H), 3,42 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,27 (m, 2H).

#### Ejemplo 114

65



N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(5,6-dihidro-1(4H)-pirimidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina y 35A por el EJEMPLO 842657F y 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,17 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,40 (m, 16H), 2,08 (m, 2H), 1,285 (t, 2H).

#### 10 Ejemplo 115

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,4,5,6-tetrahidropirimidina por 2,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 114. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 6,92 (m, 3H), 6,04 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 3,40 (m, 10H), 2,04 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,10 (m, 3H).

#### 20 Ejemplo 116

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidina por 2-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 114. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 6,82 (m, 3H), 5,98 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,40 (m, 12H), 2,00 (m, 2H), 1,95 (s, 3H).

#### 30 Ejemplo 117

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,4,5,6-tetrahidropirimidina por 4,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-imidazol en el EJEMPLO 114. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,40 (m, 10H), 2,08 (m, 2H), 1,25 (m, 6H).

#### 40 Ejemplo 118A

45 El EJEMPLO 18D (200 mg), carbonato de cesio (671 mg) y yoduro de tetrabutilamonio (61 mg) en DMF (4 ml) a 25 °C se trató con cloruro de 4-metoxibencilo (246 µl), se agitó durante 12 horas y se trató con acetato de etilo y NH<sub>4</sub>Cl saturado. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-50%/hexano.

#### 50 Ejemplo 118B

55 El EJEMPLO 110C (38 mg) en N-metil-2-pirrolidinona (845 µl) a 25 °C se trató con NaH (8 mg), se agitó durante 20 minutos, se trató con el EJEMPLO 118A (122 mg), se agitó durante 3 horas, se trató con NaH (6,6 mg) y el EJEMPLO 118A (76 mg), se agitó durante 3 horas, se trató con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 ml) y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado. El extracto se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetonitrilo del 0 al 50% (metanol saturado con NH<sub>3</sub> al 1%)/metanol saturado con NH<sub>3</sub> al 1%.

#### 60 Ejemplo 118C

65 El EJEMPLO 118C (90 mg) en trietilsilano/TFA/diclorometano (0,05 ml/0,45 ml/0,5 ml) a 25 °C se agitó durante 12 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol saturado con NH<sub>3</sub> al 5%/diclorometano.

#### Ejemplo 118D

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)oxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento de propiedad común WO02/24636, presentado el 20 de septiembre de 2001) por el EJEMPLO 118C y el EJEMPLO 837538C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (d, 2H), 4,97 (m, 1H), 3,50 (m, 12H), 3,16 (m, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,23 (m, 4H), 1,70 (s, 4H).

#### Ejemplo 119A

Una mezcla de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (0,121 g), EJEMPLO 847124C (0,17 g) EDAC (0,153 g) y DMAP (0,098 g) en diclorometano (2 ml) a 25 °C se agitó durante 16 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano.

#### Ejemplo 119B

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Una mezcla del EJEMPLO 119A (0,1 g), EJEMPLO 105B (0,038 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,011 g), BINAP (0,009 g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,07 g) en tolueno (1,5 ml) a 100 °C se agitó durante 16 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,73 (d, 6H), 2,46 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 4H).

#### Ejemplo 120

4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por bis(2-metoxietil)amina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,52 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (m, 5H), 6,94 (d, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (m, 12), 3,23 (s, 6H), 2,17 (m, 2H).

#### Ejemplo 121

4-(((1R)-3-(bis(2-metoxietil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,4,5,6-tetrahidropirimidina por bis(2-metoxietil)amina en el EJEMPLO 114, <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,02 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,39 (m, 16H), 3,23 (s, 6H), 2,17 (m, 2H).

#### Ejemplo 122A

Una mezcla del EJEMPLO 29C (0,5 g) y dietilamina (4 ml) en THF (4 ml) a 25 °C se agitó durante 2 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol del 5% al 10%/diclorometano.

#### Ejemplo 122B

4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-4-il)metil)-1-piperazinil)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida (la estructura no coincide - carece de trifluorofenilo, lleva bis isopropilamino)

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105B por el EJEMPLO 122A EJEMPLO 119B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,12 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,23 (m, 12H).

#### Ejemplo 859948

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 4,4-difluoropiperidina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,06 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,17 (m, 8H), 2,28 (m, 4H), 2,18 (m, 4H).

#### Ejemplo 855996

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2-metilpirrolidina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 4,05 (m, 6H), 3,57 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,27 (m, 3H).

#### Ejemplo 123A

Se trataron 2,5 g/100 ml de magnesio Rieke en éter dietílico (12,75 ml) a 25 °C con 1-bromo-3-metil-2-buteno (1,81 g), se agitó durante 1 hora, se añadió a (2-benciloxietilideno)amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfónico, preparada como se describe en J. Org. Chem. 2001, 26, 8772-8778, (1,85 g) en tolueno (30 ml) a -78 °C y se trató, a 25 °C, con NH<sub>4</sub>Cl saturado, acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 10-20%/hexanos.

#### Ejemplo 123B

El EJEMPLO 123A (1,01 g) en metanol (20 ml) a 25 °C se trató con HCl 4 M en dioxano (8 ml), se agitó durante 10 minutos, se trató con Pd al 10%/C, se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 18 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. El concentrado se mezcló con 1:1 de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M/cloroforno (60 ml), se trató con cloroforniato de bencilo (0,58 ml) y cloruro de benciltrietilamonio (catalítico) y se agitó durante 3 horas. El extracto se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 3:1-2:1 de hexanos/acetato de etilo.

#### Ejemplo 123C

Una mezcla del EJEMPLO 123B (0,52 g), difenildisulfuro (0,40 g), y tributilfosfina (0,81 g) en tolueno (15 ml) a 85 °C se agitó durante 18 horas, se enfrió a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20:1 y después 10:1 y 5:1 de hexanos/acetato de etilo.

#### Ejemplo 123D

El EJEMPLO 123C (0,52 g) en HBr al 30% en ácido acético (15 ml) a 25 °C se agitó durante 2 horas, se vertió en HCl al 5% (75 ml), se lavó con acetato de etilo, llevó a pH 12 con NaOH al 15% y se extrajo con cloroforno. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró.

#### Ejemplo 123E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 123D en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 123F

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-9-metil-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 123 E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,64-7,96 (m, 4H), 7,41-7,60 (m, 5H), 7,24-7,40 (m, 4H), 7,01-7,20 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,68-3,95 (m, 2H), 3,21-3,65 (m, 1H), 2,96-3,25 (m, 2H), 2,61-2,95 (m, 2H), 1,17-1,50 (m, 1H), 0,93 (d, 6H), 0,80 (t, 4H).

#### Ejemplo 124

(5R)-5-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamatato de terc-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por (5R)-5-(((4-(aminosulfonil)-2-nitrofenil)amino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamatato de terc-butilo, preparado como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-

$\delta$  11,96 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,03-7,19 (m, 4H), 6,89 (d, 2H), 6,66-6,77 (m, 1H), 3,95-4,12 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 4H), 2,79-2,96 (m, 4H), 2,33-2,45 (m, 5H), 1,73 (m, 4H), 1,18-1,43 (m, 9H).

### 5 Ejemplo 125

4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 El EJEMPLO 124 (0,40 g) en diclorometano (10 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (2 ml), se agitó durante 20 horas a 25 °C y se concentró para dar el producto deseado en forma de la sal clorhidrato. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,09 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,62 (m, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,03-7,18 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,08 (m, 3H), 3,28-3,42 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,81-2,96 (m, 1H), 2,64-2,81 (m, 4H), 1,66-1,85 (m, 2H), 1,43-1,58 (m, 2H), 1,24-1,43 (m, 2H).

### 15 Ejemplo 126

20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-5-((metilsulfonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 El EJEMPLO 125 (0,075 g) en diclorometano (7 ml) se trató con DIEA (0,055 g), se enfrió a 0 °C, se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,013 g), se agitó durante 1 hora y se trató con agua. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-2,5% en diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,00 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,43-7,57 (m, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 3H), 7,04-7,19 (m, 4H), 6,84-6,94 (m, 3H), 3,98-4,16 (m, 1H), 3,16-3,48 (m, 7H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,41 (m, 3H), 1,67-1,83 (m, 2H), 1,28-1,50 (m, 4H).

### 30 Ejemplo 127

4-(((1R)-5-((aminocarbonil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida 127

35 El EJEMPLO 125 (0,065 g) en diclorometano (7 ml) a 25 °C se trató con DIEA (0,048 g), se enfrió a 0 °C, se trató con isocianato de trimetilsililo (0,011 g), se agitó a 25 °C durante 24 horas, se trató con metanol (0,5 ml) y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC de fase inversa (C-18) con acetonitrilo al 10-100%/agua que contenía TFA al 0,1%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,07 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,77 (d, 3H), 7,52 (m, 3H), 7,28-7,44 (m, 3H), 7,03-7,27 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 5,80-5,93 (m, 1H), 5,18-5,42 (m, 2H), 4,26-4,51 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,75-3,98 (m, 2H), 2,99-3,20 (m, 3H), 2,79-2,98 (m, 4H), 1,63-1,89 (m, 2H), 1,24-1,44 (m, 4H).

### Ejemplo 128A

45 Una mezcla de 4-fluorobenzoato de etilo (7,71 g), 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (9,31 g), carbonato potásico (13,8 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) a 130 °C se agitó durante 16 horas, se vertió en agua y se filtró. El filtrante se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a 50 °C y 18 mmHg.

### 50 Ejemplo 128B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 128A en el EJEMPLO 1C.

### Ejemplo 128C

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 128B en el EJEMPLO 1D.

### Ejemplo 128D

60 El EJEMPLO 128C (3,7 g) en diclorometano (10 ml) y HCl 4 M en dioxano (10 ml) a 25 °C se agitó durante 5 horas, se concentró, se trató con éter dietílico (20 ml) y se filtró. El filtrante se lavó con éter dietílico y se secó en una estufa de vacío a 50 °C y 18 mm de Hg.

### Ejemplo 128E

65 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(metilsulfanil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

El EJEMPLO 128D (110 mg) en diclorometano (2 ml) a 25 °C se trató con 2-(metilsulfanil)benzaldehído (27 mg), N,N-DIEA (52 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (38 mg), se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,38-7,21 (m, 6H), 7,18 (d, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,18 (t, 4H), 2,65-2,40 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,07-1,82 (m, 2H).

#### Ejemplo 129A

Se trató 2-(metilsulfanil)benzaldehído (1 g) en diclorometano (35 ml) con ácido 3-cloroperoxibenzoico al 70% (3,32 g), se agitó durante 75 minutos y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de acetato de etilo/hexanos.

#### Ejemplo 129B

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(metilsulfonil)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

El EJEMPLO 128D (110 mg) en diclorometano (2 ml) se trató con el EJEMPLO 129A (33 mg), 3,45 mmol/g de resina N,N-DIEA (116 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (38 mg), se agitó a 25 °C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,70 (td, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,32 (dd, 2H), 7,24 (tt, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,18 (t, 4H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,62-2,48 (m, 4H), 2,56 (s, 6H), 2,13-1,98 (m, 2H).

#### Ejemplo 130A

Se trató N-(tertbutoxicarbonil)glicina metil éster (5 g) en THF (60 ml) a 0 °C con bromuro de metilmagnesio 1,4 M en 3:1 de tolueno/THF (75,5 ml), se agitó a 25 °C durante 16 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 130B

El EJEMPLO 130A (1 g) en THF (27 ml) a 0 °C se trató con terc-butóxido potásico (663 mg), se agitó durante 30 minutos y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/acetato de etilo.

#### Ejemplo 130C

Una mezcla del EJEMPLO 130B (120 mg), 2-bromobenzaldehído (289 mg) y terc-butóxido sódico (150 mg) en tolueno (5 ml) en un recipiente cerrable herméticamente se desgasificó/se lavó abundantemente tres veces con nitrógeno y se trató con dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (82 mg). El recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla se calentó a 120 °C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

#### Ejemplo 130D

El EJEMPLO 128C (4,02 g) en dioxano (7 ml) a 25 °C se trató con HCl 4 M (7 ml), se agitó durante 16 horas, se neutralizó y se extrajo con diclorometano. El extracto se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre C18 con 1:1 de acetonitrilo/TFA acuoso al 0,1%.

#### Ejemplo 130E

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(5,5-dimetil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

El EJEMPLO 130C (50 mg) en diclorometano (2 ml) y metanol (0,4 ml) a 25 °C se trató con el EJEMPLO 130D (130 mg) y 2,38 mmol/g de MP-BH<sub>3</sub>CN (118 mg), se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 20%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (dd, 2H), 7,62-7,44 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (td, 2H), 7,17 (tt, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,82 (t, 2H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,34 (d, 2H), 3,23-3,14 (m, 6H), 2,90-2,62 (m, 4H), 2,43 (s, 6H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

#### Ejemplo 131A

Una mezcla de 2-bromobenzaldehído (4 g), butilamina (1,58 g) y tamices de 4 A (3 g) en diclorometano (75 ml) a 25 °C se agitó durante 72 horas, se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 131B

5 El EJEMPLO 131A (400 mg) en THF (5 ml) a 0 °C se trató con MnCl<sub>2</sub> (21 mg) y cloruro de ciclohexilmagnesio 2 M en THF (1,67 ml), se agitó durante 25 minutos, se trató con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos. Las fracciones relevantes se combinaron y se concentraron. El concentrado en 1:1 de 1,4-dioxano/agua se agitó a 25 °C durante 16 horas y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 131C

15 N-(4-(4-(2-ciclohexilbencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130C por el EJEMPLO 131B en el EJEMPLO 130D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,28-7,07 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,17 (s, 4H), 3,05-2,88 (m, 3H), 2,70-2,52 (m, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 6H), 1,50-1,22 (m, 6H).

#### Ejemplo 132

25 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(morfolin-4-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130C por 2-morfolinobenzaldehído en el EJEMPLO 130D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 3H), 7,20-7,04 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,75 (t, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,18 (s, 4H), 2,94 (t, 4H), 2,88-2,50 (m, 6H), 2,56 (s, 6H), 2,15-1,90 (m, 2H).

#### Ejemplo 133A

35 Se trató 2-propanotiol (797 mg) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml) a 25 °C con hidruro sódico al 60% (419 mg) y 2-fluorobenzaldehído (1 g), se agitó durante 10 minutos, se trató con NaOH 1 M (20 ml) y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 133B

40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(isopropilsulfanil)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130C por el EJEMPLO 133A en el EJEMPLO 130D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,44 (dt, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,17 (tt, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,17 (t, 4H), 2,80-2,50 (m, 6H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,39 (s, 6H), 2,10-1,86 (m, 2H), 1,23 (d, 6H).

#### Ejemplo 134A

50 Una mezcla de 3-(R)-((carbobenciloxi)amino)-γ-butirolactona, preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, (15 g) y N-metilisopropilamina (25 ml) en diglima (200 ml) a 120 °C se agitó durante 48 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/acetato de etilo.

#### Ejemplo 134B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 134A en el EJEMPLO 18B.

#### Ejemplo 134C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 134B en el EJEMPLO 18C.

#### Ejemplo 134D

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 134C en el EJEMPLO 19D.

**Ejemplo 134E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 134D en el EJEMPLO 21D.

5

**Ejemplo 134F**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 8550516E y el EJEMPLO 837538C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,39-7,28 (m, 4H), 7,25 (td, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,12 (dt, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,23-2,00 (m, 8H), 1,66 (s, 4H), 1,22-0,96 (m, 8H).

15

**Ejemplo 135A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metilisopropilamina por di-n-propilamina en el EJEMPLO 134A.

20

**Ejemplo 135B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 135A en el EJEMPLO 18B.

25

**Ejemplo 135C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 135B en el EJEMPLO 18C.

30

**Ejemplo 135D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 135C en el EJEMPLO 19D.

35

**Ejemplo 135E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 135D en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 135F**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 135E y el EJEMPLO 837538C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,38-7,29 (m, 4H), 7,24 (tt, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,93-6,84 (m, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,32 (d, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,23-2,14 (m, 6H), 2,10-1,94 (m, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,60-1,20 (m, 6H), 0,80 (s, 6H).

45

50

**Ejemplo 136**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dipropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 135E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,32 (dd, 2H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,16 (tt, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 3,13 (t, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,08-1,93 (m, 2H), 1,60-1,20 (m, 8H), 0,81 (s, 6H).

60

**Ejemplo 137A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metilisopropilamina por dietilamina en el EJEMPLO 134A.

65

**Ejemplo 137B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 137A en el EJEMPLO 18B.

#### Ejemplo 137C

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 137B en el EJEMPLO 18C.

#### Ejemplo 137D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 137C en el EJEMPLO 19D.

10

#### Ejemplo 137E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 137D en el EJEMPLO 21D.

15 **Ejemplo 137F**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, y el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 137E y el EJEMPLO 837538C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,24 (tt, 2H), 7,18 (dt, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,17-4,04 (m, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,95 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,19 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,08 (t, 6H).

25

#### Ejemplo 138

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 137E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,48 (s, 4H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,31 (dd, 2H), 7,27-7,22, (m, 3H), 7,17 (tt, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,14 (t, 4H), 3,13-2,95 (m, 6H), 2,40 (t, 4H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,10 (s, 6H).

35

#### Ejemplo 139A

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo bromuro de 2-bromobencilo por bromuro de 3-bromobencilo en el EJEMPLO 2A.

#### Ejemplo 139B

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 139A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 139C

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 139B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 139D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 139C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (a, 1H), 9,92 (a, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,21 (m, 4H), 7,00 (d, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 3,18 (m, 2H).

60

#### Ejemplo 140

65 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida



Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 139C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,15 (a, 1H), 10,11 (a, 1H), 9,46 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 6H), 7,02 (d, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,50 (m, 13H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (c, 2H).

#### Ejemplo 141

N-(9-(9-((1,1'-bifenil)-3-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-9-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 139C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,17 (a, 1H), 10,10 (a, 1H), 9,77 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (t, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,18 (m, 6H), 7,01 (d, 2H), 4,46 (m, 2H), 3,60 (m, 21H), 2,17 (c, 2H).

#### Ejemplo 142A

Se trató ácido 3,4-difluorobenzoico (1 g) en THF (6 ml) y metanol (3 ml) a 25 °C con (trimetilsilil)diazometano 2 M en hexano (4 ml), se agitó durante 2 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexano.

#### Ejemplo 142B

El EJEMPLO 142A en acetonitrilo (6 ml) a 25 °C se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,46 g) y piperazina (250 mg), se calentó a reflujo durante 24 horas, se enfrió a 25 °C, se trató con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,40 g) y bromuro de 2-fenilbencilo (0,53 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 5%/hexano.

#### Ejemplo 142C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 142B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 142D

N-(9-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 142C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,79 (a, 1H), 9,47 (a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,43 (m, 8H), 7,14 (m, 8H), 3,65 (m, 15H), 2,74 (d, 6H), 2,14 (c, 2H).

#### Ejemplo 143

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 142C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,28 (a, 1H), 9,66 (m, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,74 (a, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,37 (m, 5H), 7,23 (m, 4H), 7,05 (t, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,24 (m, 12H).

#### Ejemplo 144

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-9-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 142C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO

02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,74 (a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,48 (m, 9H), 7,13 (m, 6H), 3,63 (m, 23H), 2,18 (m, 2H).

#### Ejemplo 145A

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3,4-difluorobenzoico por ácido 3,4,5-trifluorobenzoico en el EJEMPLO 142A.

#### Ejemplo 145B

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 142A por el EJEMPLO 145A en el EJEMPLO 142B.

#### Ejemplo 145C

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 145B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 145D

20 N-(9-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 145C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,72 (a, 1H), 9,44 (a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 8H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (m, 6H), 3,50 (m, 15H), 2,74 (d, 6H), 2,13 (c, 2H).

25

#### Ejemplo 146

30 N-(9-(9-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 145C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (a, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,73 (a, 1H), 7,34 (m, 16H), 4,36 (m, 2H), 3,25 (m, 12H).

35

#### Ejemplo 147

40 N-(9-(9-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)-3,5-difluorobenzoil)-9-(((1R)-3-(morfolin-9-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 145C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 7H), 7,35 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 4,40 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,38 (m, 19H), 2,15 (m, 2H).

45

#### Ejemplo 148A

50 Se trató 1-fenilimidazol (0,44 ml) en THF a 0 °C con butil litio 2,5 M en hexano (1,7 ml), se agitó durante 20 minutos, se trató con DMF (0,8 ml), se agitó durante 1,5 horas y se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 15%/hexano.

55

#### Ejemplo 148B

60 Una mezcla del EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 148A en 1,2-dicloroetano (2 ml) a 25 °C se trató con triacetoxiborohidruro sódico (368 mg), se agitó durante 1 hora y se trató con diclorometano y NaOH 1 M. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 3-5%/diclorometano.

#### Ejemplo 148C

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 148B en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 148D**

3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 148C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,02 (a, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,60 (m, 6H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,50 (m, 6H), 3,28 (t, 2H), 2,86 (m, 4H).

**Ejemplo 149**

15 9-(((1R)-3-(morfolin-9-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 148C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (a, 1H), 9,74 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,61 (m, 6H), 7,17 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 3,53 (m, 23H), 2,19 (m, 2H).

**Ejemplo 150A**

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-fenilimidazol por 1-fenilpirazol en el EJEMPLO 148A.

**Ejemplo 150B**

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 148A por el EJEMPLO 150A en el EJEMPLO 148B.

**Ejemplo 150C**

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 150B en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 150D**

3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 150C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (a, 1H), 8,78 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 6,67 (a, 1H), 3,28 (t, 2H), 3,22 (m, 12H).

**Ejemplo 151**

50 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 150C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (a, 1H), 9,76 (a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,17 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 6,64 (a, 1H), 3,25 (m, 23H), 2,17 (m, 2H).

**Ejemplo 152A**

60 Se trató éster etílico del ácido 3-fenil-3H-imidazol-4-carboxílico, preparado como se describe en Tet. Lett. 2000, 41, 5453-5456, (150 mg) en diclorometano (2,5 ml) a -78 °C con DIBAL 1 M en diclorometano (1,4 ml), se agitó durante 30 minutos y se trató con tartrato potásico sódico acuoso al 25%, acetato de etilo (50 ml) y tartrato potásico sódico acuoso al 25% (50 ml). El extracto se lavó con tartrato potásico sódico acuoso al 25% (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 20-30-50%/hexano.

**Ejemplo 152B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 148A por el EJEMPLO 152A en el EJEMPLO 148B.

5

**Ejemplo 152C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 152B en el EJEMPLO 2C.

10 **Ejemplo 152D**

4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 152C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,22 (m, 5H), 7,03 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,14 (m, 2H),  
20 3,38 (m, 8H), 2,40 (m, 9H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

**Ejemplo 153A**

25 Una mezcla del EJEMPLO 30C (50,5 mg) y ácido 3-azetidincarboxílico (13 mg) en metanol (1 ml) a 25 °C se trataron con cianoborohidruro sódico (8,5 mg), se agitó durante 4 horas, se trató con gel de sílice y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano, metanol al 20%/agua al 2%/ácido acético al 0,2%/diclorometano y metanol al 40%/agua al 10%/ácido acético al 1%/diclorometano.

30 **Ejemplo 153B**

Una mezcla del EJEMPLO 2C (1 g) y N-hidroxisuccinimida (296 mg) en acetato de etilo (9 ml) y THF (4 ml) a 25 °C se trató con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (556 mg), se agitó a 40 °C durante 6 horas y a 25 °C durante 16 horas, se enfrió a 0 °C, se trató con acetato de etilo al 40%/hexano, y se filtró a través de gel de sílice con acetato de etilo al 40%/hexano. El filtrado se concentró y el concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 35-40%/hexano.

35

**Ejemplo 153C**

40 Ácido 1-((3R)-3-(9-(((4-(9-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-3-azetidincarboxílico

Una mezcla del EJEMPLO 153A (28 mg) y el EJEMPLO 153B (34 mg) en DMF (0,4 ml) a 25 °C se trató con DBU (0,031 ml), se agitó durante 20 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano, metanol al 10%/agua al 1%/ácido acético al 0,1%/diclorometano, y metanol al 20%/agua al 20%/ácido acético al 2%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,30 (a, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,46 (m, 5H), 7,26 (m, 7H), 6,93 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,99 (m, 16H), 1,65 (m, 4H).

45

50 **Ejemplo 154A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por 1,1-dimetiletanolamina en el EJEMPLO 30D.

**Ejemplo 154B**

55

N-(9-(9-((9'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-9-(((1R)-3-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 154A en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,26 (m, 7H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,26 (m, 7H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

60

**Ejemplo 155A**

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por sarcosina en el EJEMPLO 153A.

**Ejemplo 155B**

Ácido (((3R)-3-(4-(((9-(9'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)(metil)amino)acético

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 155A en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (a, 1H), 9,76 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,69 (a, 1H), 7,43 (m, 7H), 7,15 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 5,56 (a, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,37 (m, 11H), 2,79 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

**Ejemplo 156A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por D-prolina en el EJEMPLO 153A.

**Ejemplo 156B**

Ácido (2R)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidinacarboxílico

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 156A en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,15 (a, 1H), 9,67 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,80 (m, 4H), 7,44 (m, 7H), 7,15 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 5,56 (a, 1H), 4,30 (m, 3H), 2,33 (m, 21H).

**Ejemplo 157A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por ácido isonipecótico en el EJEMPLO 153A.

**Ejemplo 157B**

Ácido 1-((3R)-3-(4-(((9-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-4-piperidinacarboxílico

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 157A en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,27 (m, 9H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,35 (m, 10H), 3,17 (m, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).

**Ejemplo 158A**

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por 2-(metilamino)etanol en el EJEMPLO 30D.

**Ejemplo 158B**

N-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 158A en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,93 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,97 (m, 3H), 2,62 (m, 3H), 2,50 (m, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,09 (m, 2H).

**Ejemplo 159A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por L-prolina en el EJEMPLO 153A.

**Ejemplo 159B**

Ácido (2S)-1-((3R)-3-(4-(((9-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)-2-pirrolidinacarboxílico

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 159A en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (a, 1H), 9,67 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,46 (m, 15H), 6,93 (d, 2H), 5,56 (a, 1H), 4,24 (m, 3H), 2,35 (m, 21H).

**Ejemplo 160A**

Una mezcla de ácido 3-azetidincarboxílico (251 mg) y NaOH 1 M (6 ml) en dioxano (6 ml) a 25 °C se trató con cloroformiato de bencilo al 95% (0,54 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con agua, y la mezcla se ajustó a pH superior a 10, se lavó con éter dietílico, se ajustó a pH menor de 3 y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 160B

El EJEMPLO 833294A (574 mg) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se trató con cloruro de oxalilo (0,75 ml) y DMF (2 gotas), se agitó durante 1 hora y se concentró dos veces en diclorometano. El concentrado en acetato de etilo (5 ml) se trató con hidróxido de amonio acuoso al 30% (1,3 ml) mientras se refrigeró en un baño de agua fría, se agitó a 25 °C durante 2 horas y se trató con agua y diclorometano. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron.

#### 15 Ejemplo 160C

El EJEMPLO 833294B (481 mg) en DMF (4 ml) a 25 °C se trató con cloruro cianúrico (189 mg), se agitó durante 30 minutos y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con NaHCO<sub>3</sub> 1 M y agua, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 20%/hexano.

#### Ejemplo 160D

Una mezcla del EJEMPLO 160C (394 mg), azidotrimetilsilano (0,52 ml), y óxido de dibutylestaño (45 mg) en tolueno (3,5 ml) a reflujo se agitó durante 38 horas, se trató con metanol y se concentró dos veces en metanol. El concentrado se trató con acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa de agua se ajustó a pH menor de 2 con HCl 12 M y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 2%/diclorometano y metanol al 5%/ácido acético al 0,5%/diclorometano.

#### Ejemplo 160E

Una mezcla del EJEMPLO 160D (224 mg) y negro de paladio (0,20 g) a 25 °C se trató con una mezcla de ácido fórmico al 96% (0,19 ml) en metanol (4 ml), se agitó durante 30 minutos, se filtró, se concentró y se concentró de nuevo en metanol.

#### Ejemplo 160F

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por el EJEMPLO 160E en el EJEMPLO 153A.

#### Ejemplo 160G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(3-(2H-tetrazol-5-il)azetidín-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 160F en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,32 (m, 12H), 6,99 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 2,93 (m, 22H).

#### 50 Ejemplo 161A

Una mezcla del EJEMPLO 832729 (25 mg), Boc-Ala-Ala-OH (9 mg), EDAC.HCl (7 mg) y HoBT (6 mg) en diclorometano (0,5 ml) a 25 °C se trató con DIEA (0,009 ml), se agitó durante 16 horas y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso al 20% y salmuera (25 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 8%/diclorometano.

#### Ejemplo 161B

(2S)-2-amino-N-((1S)-2-(((3R)-3-(9-(((9-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butil)amino)-1-metil-2-oxoetil)propanamida

El EJEMPLO 161A (15 mg) en diclorometano (1 ml) a 25 °C se trató con agua (0,08 ml) y TFA (0,6 ml), se agitó durante 1 hora y se concentró dos veces en diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (a, 1H), 9,68 (a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,77 (m, 4H), 7,52 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,17 (m, 7H), 6,93 (d, 2H), 3,55 (m, 17H), 1,92 (m, 2H), 1,30 (d, 3H), 1,18 (d, 3H).

**Ejemplo 162A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por 5-pirrolidin-2-iltetrazol, preparado como se describe en J. Med. Chem. 1985, 28, 1067-1071, en el EJEMPLO 153A.

5

**Ejemplo 162B**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il)propil)amino)benzenosulfonamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 162A en el EJEMPLO 153C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,43 (m, 7H), 7,17 (m, 7H), 6,88 (d, 2H), 4,11 (m, 3H), 2,88 (m, 17H), 1,93 (m, 4H).

**Ejemplo 163A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por isonipecótico en el EJEMPLO 160A.

**Ejemplo 163B**

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 163A y metanosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 163C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160D por el EJEMPLO 163B en el EJEMPLO 160E.

**Ejemplo 163D**

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por el EJEMPLO 163C en el EJEMPLO 153A.

**Ejemplo 163E**

35

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(((metilsulfonyl)amino)carbonil)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 163D en el EJEMPLO 153C. MS (ESI) m/e 974,1 (M+H).

40

**Ejemplo 164A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 19C por el EJEMPLO 18C en el EJEMPLO 19D.

**Ejemplo 164B**

45

Se trató cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (0,40 g) en diclorometano (10 ml) a 0 °C con TEA (0,26 ml), bis(2,4-dimetoxibencil)amina, preparada como se describe en Synthesis, 1991, 703-708, (0,50 g) y DMAP, (35 mg), se agitó a 25 °C durante 4,5 horas y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexano.

50

**Ejemplo 164C**

55

Una mezcla del EJEMPLO 164A (356 mg), EJEMPLO 164B (151 mg), terc-butóxido sódico (91 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (32 mg) y rac-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil (42 mg) en tolueno (3 ml) a reflujo se agitó durante 3,5 horas y se trató con acetato de etilo y salmuera. El extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 2-4%/diclorometano.

60

**Ejemplo 164D**

Una mezcla del EJEMPLO 164C (0,34 g) y trietilsilano (0,25 ml) en diclorometano (5 ml) a 25 °C se trató con TFA (0,5 ml), se agitó durante 1,25 horas y se concentró dos veces en diclorometano. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano y metanol al 5-10%/gas NH<sub>3</sub> saturado/diclorometano.

65

**Ejemplo 164E**

5 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 164D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,71 (d, 2H),  
 7,57 (d, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,29 (m, 8H), 6,86 (d, 2H), 6,51 (a, 1H), 6,47 (d, 2H).

**Ejemplo 165A**

15 El EJEMPLO 163A (0,50 g) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se trató con DMF (2 gotas) y cloruro de oxalilo (0,58 ml),  
 se agitó durante 10 minutos, se agitó a 25 °C durante 30 minutos y se concentró dos veces en diclorometano. El  
 concentrado en THF (5 ml) a 25 °C se trató con hidroxilamina acuosa al 50% (0,46 ml), se agitó durante 17 horas y  
 se concentró. El concentrado en acetato de etilo se lavó con HCl 0,5 M, agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró  
 y se concentró.

**Ejemplo 165B**

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160D por el EJEMPLO 165A en el EJEMPLO 160E.

**Ejemplo 165C**

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 3-azetidincarboxílico por el EJEMPLO 165B en el EJEMPLO 153A.

**Ejemplo 165D**

30 1-((3R)-3-(4-(((4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-  
 (fenilsulfanil)butil)-N-hidroxi-4-piperidinacarboxamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 153A por el EJEMPLO 165C en el EJEMPLO 153C.

**Ejemplo 166A**

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 4-bromobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-2-  
 clorobencenosulfonilo en el EJEMPLO 164B.

**Ejemplo 166B**

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 166A en el EJEMPLO 164C.

**Ejemplo 166C**

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 166B en el EJEMPLO 164D.

**Ejemplo 166D**

50 2-cloro-N-(9-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-  
 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-  
 nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 166C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,74 (d, 2H),  
 7,65 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (m, 9H), 6,83 (d, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,17 (m,  
 4H), 3,08 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

**Ejemplo 167A**

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 4-bromobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-2,6-  
 diclorobencenosulfonilo en el EJEMPLO 164B.

**Ejemplo 167B**

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 167A en el EJEMPLO 164C.

**Ejemplo 167C**



Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 167B en el EJEMPLO 164D.

#### 5 Ejemplo 167D

2,6-dicloro-N-(9-(4-((9'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 167C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,30 (m, 9H), 6,81 (d, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,43 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

#### 15 Ejemplo 168A

Se trató tropano en 1,2-dicloroetano (8 ml) a 0 °C con cloroformiato de 1-cloroetilo (0,47 ml), se agitó durante 15 minutos, se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró dos veces en diclorometano. El concentrado en metanol (8 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas y se concentró dos veces en diclorometano.

#### 20 Ejemplo 168B

Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 168A en el EJEMPLO 30D.

#### 25 Ejemplo 168C

4-(((1R)-3-((1R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(9-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 168B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,92 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,09 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,61 (m, 4H), 1,48 (m, 1H).

#### 35 Ejemplo 169A

Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por clorhidrato de 7-aza-biciclo[2.2.1]heptano, preparado como se describe en Org. Lett. 2001, 3, 1371-1374, en el EJEMPLO 30D.

#### 40 Ejemplo 169B

4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 169A en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 8H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,12 (m, 3H), 3,38 (m, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,09 (m, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,58 (m, 4H).

#### 50 Ejemplo 170A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-fluoro-2-(trifluorometil)benzeno por 1-bromo-2-nitrobenzeno en el EJEMPLO 18D.

#### 55 Ejemplo 170B

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo por el EJEMPLO 170A en el EJEMPLO 164B.

#### 60 Ejemplo 170C

65 El EJEMPLO 170B (150 mg) a 25 °C se trató con una mezcla de hidruro sódico al 95% (8 mg) y 2-(fenilsulfanil)etanol (0,042 ml) en DMF (1,5 ml), se agitó durante 6 horas y se trató con acetato de etilo y salmuera. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 25%/hexano.

**Ejemplo 170D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 170C en el EJEMPLO 164D.

**5 Ejemplo 170E**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 170D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,35 (m, 14H), 6,85 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,23 (m, 4H), 2,44 (m, 4H).

**15 Ejemplo 171A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 4-bromobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-3-trifluorometilbencenosulfonilo en el EJEMPLO 164B.

**20 Ejemplo 171B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 170B por el EJEMPLO 171A en el EJEMPLO 170C.

**Ejemplo 171C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 171B en el EJEMPLO 164D.

**Ejemplo 171D**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-(fenilsulfanil)etoxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 171C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (m, 9H), 6,84 (d, 2H), 4,36 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,41 (m, 4H).

**Ejemplo 172A**

Se trató éster terc-butílico del ácido 2(S)-hidroximetil-4(R)-(tolueno-4-sulfonilo)pirrolidin-1-carboxílico, preparado como se describe en J. Med. Chem. 1991, 34, 2787-2797, (467 mg) en metanol (21 ml) a 25 °C con metóxido sódico al 95% (74 mg) en etanol (3,5 ml), se calentó a reflujo durante 9,5 horas y se concentró. El concentrado en agua y éter dietílico se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 20%/hexano.

**45 Ejemplo 172B**

El EJEMPLO 172A (178 mg) se trató con HCl 1 M en metanol (20 ml), se agitó durante 21 horas, se concentró y se concentró de nuevo en éter dietílico.

**50 Ejemplo 172C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 172B en el EJEMPLO 30D.

**Ejemplo 172D**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 172C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,27 (m, 9H), 6,92 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,15 (m, 5H), 2,94 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 1,94 (m, 4H), 1,72 (m, 1H).

**65 Ejemplo 173A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo éster terc-butílico del ácido 2(S)-hidroximetil-4(R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxílico por éster terc-butílico del ácido 2(R)-hidroximetil-4(S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxílico, preparado como se describe en J. Med. Chem. 1991, 34, 2787-2797, en el EJEMPLO 172A.

5

**Ejemplo 173B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 172A por el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 172B.

10 **Ejemplo 173C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 173B en el EJEMPLO 30D.

15 **Ejemplo 173D**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((4R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 173C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,27 (m, 9H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,16 (m, 5H), 2,95 (m, 2H), 2,40 (m, 5H), 1,95 (m, 4H), 1,76 (m, 1H).

25 **Ejemplo 174**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 172C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 10H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 2,97 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

35

**Ejemplo 175**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 173C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 10H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 2,94 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 4H).

45

**Ejemplo 176**

4-(((1R)-3-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 169A, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (a, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 9H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,14 (m, 6H), 2,76 (s a, 4H), 2,22 (m, 7H), 2,04 (m, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,66 (m, 6H).

55

**Ejemplo 177A**

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por toluenosulfonato de 2,5-(cis)-dimetilpirrolidina, preparado como se describe en A. R. Katritzky y col. J. Org. Chem. 1999, 64, 1979-1985) en el EJEMPLO 30D.

**Ejemplo 177B**

65 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 177A, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (a, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 9H), 6,96 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,13 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,17 (m, 7H), 1,62 (m 6H), 1,29 (m, 6H).

#### Ejemplo 178A

Una mezcla de 2(5H)-furanona (1 ml) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)encilamina (4,2 ml) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se trató con TFA (0,10 ml), se agitó durante 2,5 horas y se trató con diclorometano y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 15%/hexano.

#### Ejemplo 178B

El EJEMPLO 178A (2,76 g) en 1,2-dicloroetano (25 ml) a 25 °C se trató con cloroformiato de bencilo al 95% (3,8 ml), se calentó a reflujo durante 24 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 25%/hexano.

#### Ejemplo 178C

El EJEMPLO 178B (2,26 g) en THF (40 ml) a -78 °C se trató con DIBAL 1 M en diclorometano (20 ml), después .metanol (40 ml), se filtró a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 30%/hexano.

#### Ejemplo 178D

Una mezcla del EJEMPLO 178C (1,282 g) y trietilsilano (1,17 ml) en diclorometano (25 ml) a 0 °C se trató con BF<sub>3</sub>·eterato de dietilo (0,68 ml), se agitó a 25 °C durante 3 horas y se trató con acetato de etilo y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetona al 15%/hexano.

#### Ejemplo 178E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 160D por el EJEMPLO 178D en el EJEMPLO 160E.

#### Ejemplo 178F

Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de azetidina por el EJEMPLO 178E en el EJEMPLO 30D.

#### Ejemplo 178G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 837538C y el EJEMPLO 178F, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,24 (m, 10H), 6,96 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 2,68 (m, 26H), 1,66 (m, 6H).

#### Ejemplo 179A

Se trató ciclohexanol (880 mg) en DMF (2 ml) a 25 °C con NaH oleoso al 60% (400 mg) y DMF (3 ml), se agitó durante 1,5 horas, se trató con 15-corona-5 (0,6 ml), 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, (440 mg) y DMF (0,5 ml), se agitó durante 1,5 horas y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo (10-30%).

#### Ejemplo 179B

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 179A durante 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,55 (t, 2H), 7,40 (m, 7H), 7,23 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,73 (m, 1H), 3,51 (s,

2H), 3,23 (s, 4H), 2,44 (s, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,28 (m, 3H).

#### Ejemplo 180A

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexanol por ciclohexilmetanol en el EJEMPLO 179A.

#### Ejemplo 180B

10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 779855A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 6,93 (d, 2H), 4,31 (s a, 1H), 3,80 (s a, 4H), 3,19 (s a, 3H), 2,83 (s a, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,23 (m, 3H), 1,07 (m, 2H).

#### Ejemplo 181A

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexanol por 2-ciclohexiletanol en el EJEMPLO 179A.

#### Ejemplo 181B

20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(2-ciclohexiletoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 181A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,30 (t, 4H), 2,95 (s a, 4H), 1,71 (d, 2H), 1,65 (m, 8H), 1,46 (m, 1H), 1,18 (m, 4H), 0,94 (m, 2H).

#### Ejemplo 182A

30 Se trató formiato de amonio (5,8 g) en agua (2,9 ml) a 25 °C con tetrahidropiran-4-ona (1 g) en metanol (26 ml), se agitó durante 5 minutos, se trató con Pd al 10%/C (1,2 g), se agitó durante 18 horas, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró. Una mezcla del concentrado en etanol (23 ml) se agitó a 0 °C según se añadió gota a gota HCl 12 M (1,7 ml), se agitó durante 1 hora y se filtró.

#### Ejemplo 182B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 182A en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 182C

40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 780431B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 4,22 (s a, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,72 (s a, 2H), 3,46 (t, 3H), 2,91 (s a, 4H), 2,49 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,62 (m, 2H).

#### Ejemplo 183A

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 2-ciclohexiletilamina en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 183B

55 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-ciclohexiletil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 183A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,20 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,75 (s a, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,17 (s a, 2H), 2,86 (s a, 2H), 1,73 (d, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 1,18 (m, 4H), 0,95 (m, 2H).

#### Ejemplo 184A

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por N-metilciclohexilamina en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 184B**

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexil(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 184A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 4,27 (s a, 2H), 3,81 (s a, 3H), 3,56 (t, 1H), 3,15 (s a, 3H), 2,84 (s a, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,76 (t, 4H), 1,59 (m, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (m, 1H).

10 **Ejemplo 185A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por 3,3-dimetilglutarimida en el EJEMPLO 18F.

**Ejemplo 185B**

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 185A en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 185C**

20

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)-3-nitrobencenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 185B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,51 (m, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,79 (s a, 4H), 3,15 (m, 6H), 2,90 (s a, 2H), 1,42 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

25

**Ejemplo 186A**

- 30 Una mezcla de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (2 g) en metanol (50 ml) 0 °C se trató con NaBH<sub>4</sub> (2 g), se agitó durante 0,5 horas, se agitó durante 2 horas a 25 °C, se concentró, se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

**Ejemplo 186B**

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo ciclohexanol por el EJEMPLO 186A en el EJEMPLO 179A.

**Ejemplo 186C**

40

4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi)-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 186B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,17 (d, 4H), 2,41 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

45

**Ejemplo 187**

50

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 186C en el EJEMPLO 21C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,30 (s a, 1H), 11,58 (s a, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 3H), 6,92 (d, 2H), 5,11 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

55

**Ejemplo 188**

60

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-nitrobencenosulfonamida

- 60 Una mezcla del EJEMPLO 187 (53 mg) y formalina al 37% (6,6 μl), en 1:1 de diclorometano/metanol (1,5 ml) a 25 °C se trató con 2,47 mmol/g de MP-NaCNBH<sub>3</sub> (55 mg) y DIEA (1 gota), se agitó durante 18 horas, se trató con 1:1 de diclorometano/metanol (5 ml), y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano/metanol al 2-5%/NH<sub>4</sub>OH al 0,5-1%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (dd, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,91 (s, 1H),

65

4,42 (s, 2H), 3,14 (m, 8H), 2,74 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 1,96 (s, 2H).

#### Ejemplo 189

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,22 (s a, 1H), 3,82 (s a, 2H), 3,29 (t, 4H), 2,88 (s a, 2H), 1,70 (m, 8H), 1,18 (m, 4H), 0,98 (m, 2H).

#### Ejemplo 190A

15 Se trató ciclohexanocarboxaldehído (2 g) en metanol (20 ml) a 0 °C con n-propilamina (0,77 ml) y NaCNBH<sub>3</sub> (600 mg), se agitó a 25 °C durante 18 horas, se trató con agua y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 190B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 190A en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 190C

25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 190B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 3,15 (dd, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,61 (m, 6H), 1,48 (m, 3H), 1,11 (m, 4H), 0,78 (m, 5H).

#### Ejemplo 191A

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por 1-N-Boc-4-cianopiperidina en el EJEMPLO 21C.

#### Ejemplo 191B

40 Una mezcla del EJEMPLO 191A (520 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g), bromuro de bencilo (0,62 ml) y acetona (7 ml) a reflujo se agitó durante 2,5 horas y se concentró. El concentrado se trató con agua y HCl 1 M, se lavó con hexanos, se hizo básico con NaOH 2,5 M y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 191C

45 Una mezcla del EJEMPLO 191B (420 mg) y níquel Raney (4,5 g) en NH<sub>3</sub> al 20%/metanol (100 ml) a 25 °C se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a 413,69 kPa (60 psi) durante 16 horas, se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 191D

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 191C en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 191E

55 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 191D en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H), 10,68 (s a, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,57 (s a, 2H), 7,46 (m, 7H), 7,33 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,26 (m, 7H), 3,15 (s, 2H), 2,79 (m, 5H), 2,49 (s, 1H), 1,87 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,85 (m, 1H).

#### Ejemplo 192A

65 Se trató ciclohexanometilamina (2 ml) en THF (8 ml) a 25 °C con anhídrido acético fórmico, preparado como se describe en Tet. Lett. 1982, 33, 3315, (5,7 g), se agitó durante 3,5 horas, se concentró, se enfrió a 0 °C, se trató con

borano·THF 1 M (5,1 ml), se agitó a reflujo durante 2,5 horas, se concentró, se enfrió a 0 °C, se trató con metanol (10 ml) y HCl metanólico (50 ml), se agitó a reflujo durante 1 hora, se concentró, se trató con agua y se lavó con éter dietílico. La capa de agua se hizo básica con KOH 1 M y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

5

**Ejemplo 192B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 192A en el EJEMPLO 21D.

10 **Ejemplo 192C**

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 192B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,27 (d, 4H), 2,81 (m, 3H), 1,63 (m, 8H), 1,13 (m, 4H), 0,86 (m, 2H).

15

20 **Ejemplo 193A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 4-amino-1-bencilpiperidina en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 193B**

25 4-((1-bencilpiperidin-4-il)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 193A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,73 (d, 4H), 7,50 (m, 10H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,34 (s a, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,92 (s a, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,83 (s a, 1H).

30

**Ejemplo 194A**

35 Una mezcla de tetrahidropirran-4-ona (1 g), clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g) y TEA (3 ml) en etanol absoluto (5 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas, se enfrió a 25 °C, se trató con agua y se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

**Ejemplo 194B**

40 El EJEMPLO 193A (300 mg) se trató con LiAlH<sub>4</sub> (400 mg) en THF (4 ml)/éter dietílico (11 ml), se agitó a reflujo durante 5 horas y se procesó como se describe en Fieser y Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Vol 1, pág. 584.

**Ejemplo 194C**

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 194B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 194D**

50 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(tetrahydro-2H-sulfanilpiran-4-ilamino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 194C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,01 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,31 (d, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,47 (m, 4H), 7,34 (m, 3H), 6,91 (d, 4H), 4,29 (s a, 1H), 3,79 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

55

**Ejemplo 195A**

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 4-amino-1-piperidinacarboxilato de etilo en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 195B**

65 4-(4-(((4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-1-piperidinacarboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-



nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 195A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s a, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,36 (s a, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,94 (m, 3H), 3,77 (s a, 3H), 3,01 (s a, 4H), 2,83 (s a, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,19 (t, 5H).

5

**Ejemplo 196A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo bromuro de bencilo por 1-bromopropano en el EJEMPLO 191B.

10 **Ejemplo 196B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 191B por el EJEMPLO 196A en el EJEMPLO 797197C.

15 **Ejemplo 196C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 196B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 196D**

## 20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(1-propilpiperidin-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 196C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, 1H), 8,43 (t, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,36 (m, 5H), 3,13 (m, 4H), 2,77 (m, 3H), 2,39 (m, 4H), 1,87 (d, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

25

**Ejemplo 197A**

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por isopropilamina en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 197B**

35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(isopropilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 197A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 4,00 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).

40

**Ejemplo 198A**

Una mezcla de tributilfosfina (0,8 ml), (1,1'-azodicarbonil)dipiperidina (0,8 g), y THF (5,1 ml) a 25 °C se agitó durante 10 minutos, se trató con N-(2-hidroxiethyl)carbamato de terc-butilo (0,32 ml), 2-mercaptotiazol (500 mg) y THF (5 ml), se agitó durante 20 horas, se trató con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-30%/hexanos.

45

50 **Ejemplo 198B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 198A en el EJEMPLO 21C.

**Ejemplo 198C**

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 198B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 198D**

60 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 198C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 4,28 (s a, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,50 (t, 4H), 2,06 (s, 2H).

65

**Ejemplo 199A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptotiazol por 4-fenil-2-mercaptotiazol en el EJEMPLO 198A.

5 **Ejemplo 199B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 199A en el EJEMPLO 21C.

10 **Ejemplo 199C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 199B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 199D**

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-((4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 199C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,39 (m, 11H), 7,24 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (dd, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,22 (m, 4H), 2,39 (m, 4H).

**Ejemplo 200A**

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptotiazol por 2-mercaptobenzotiazol en el EJEMPLO 198A.

**Ejemplo 200B**

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 200A en el EJEMPLO 21C.

**Ejemplo 200C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 200B en el EJEMPLO 21D.

35 **Ejemplo 200D**

4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 200C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,31 (s a, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,66 (t, 4H), 2,97 (s a, 4H).

45 **Ejemplo 201**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 198C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (m, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,06 (s, 1H).

55

**Ejemplo 202A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptotiazol por 2-mercaptobenzoxazol en el EJEMPLO 198A.

60 **Ejemplo 202B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 202A en el EJEMPLO 21C.

**Ejemplo 202C**

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 202B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 202D**

5 4-((2-(1,3-benzoxazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 202C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,91 (d, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,60 (t, 4H), 2,97 (m, 4H).

**Ejemplo 203**

15 4-((2-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 200C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s a, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,71 (s a, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 6,91 (d, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,64 (t, 4H), 2,96 (m, 6H).

**Ejemplo 204A**

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptotiazol por 2-mercaptopirimidina en el EJEMPLO 198A.

**Ejemplo 204B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 204A en el EJEMPLO 21C.

**Ejemplo 204C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 204B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 204D**

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 204C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,66 (d, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,39 (t, 4H), 2,85 (s a, 2H).

**Ejemplo 205A**

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por clorhidrato de 2-bromoetilamina en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 205B**

50 El EJEMPLO 205A y 2-mercaptoimidazol se sometieron al procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1995, 38, 1067.

**Ejemplo 205C**

55 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 205B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,42 (t, 4H), 2,98 (s a, 4H).

**Ejemplo 206**

65 4-(((1-bencilpiperidin-4-il)metil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 191D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 11,43 (s a, 1H), 10,67 (s a, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (s a, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,31 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,84 (m, 4H), 1,88 (d, 3H), 1,61 (m, 2H).

#### Ejemplo 207

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-bromoetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 205A en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s a, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,03 (m, 4H).

#### Ejemplo 208A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptoimidazol por 4-metiltiazol-2-tiol en el EJEMPLO 205B.

#### Ejemplo 208B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-((4-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 208A en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s a, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 2H).

#### Ejemplo 209A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por bencilamina y el EJEMPLO 2C por ácido 4-metoxiciclohexano carboxílico en el EJEMPLO 2D.

#### Ejemplo 209B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 209A en el EJEMPLO 18F.

#### Ejemplo 209C

El EJEMPLO 209B (710 mg) y Pd(OH)<sub>2</sub> (0,28 g) en metanol (70 ml) a 50 °C se agitaron en una atmósfera de H<sub>2</sub> (413,69 kPa (60 psi)) durante 22 horas, se enfriaron a 25 °C, se filtraron y se concentraron.

#### Ejemplo 209D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 209C en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 209E

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 209D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,19 (m, 5H), 2,40 (t, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,33 (m, 4H).

#### Ejemplo 210A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptotiazol por 2-mercaptotiofeno en el EJEMPLO 198A.

#### Ejemplo 210B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 210A en el EJEMPLO 21C.

**Ejemplo 210C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 210B en el EJEMPLO 21D.

5

**Ejemplo 210D**

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 210C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,36 (s a, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,11 (t, 4H), 2,54 (s, 4H).

**Ejemplo 211A**

Una mezcla de Boc-2-amino-2-metilpropanol (633 mg) y 2-tienildisulfuro (1 g) en THF (12 ml) a 25 °C se trató con tributilfosfina (1,1 ml), se calentó a 85 °C durante 2,5 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30-70%/hexanos.

20

**Ejemplo 211B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 211A en el EJEMPLO 21C.

25

**Ejemplo 211C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 8030757B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 211D**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(2-tienilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 211C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 4,19 (s a, 4H), 2,90 (s a, 6H), 1,54 (s, 6H).

**Ejemplo 212A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo Boc-2-amino-2-metilpropanol por el EJEMPLO 19A y 2-disulfuro de tienilo por el EJEMPLO 22A en el EJEMPLO 211A.

**Ejemplo 212B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 212A en el EJEMPLO 18C.

**Ejemplo 212C**

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 212B en el EJEMPLO 18F.

**Ejemplo 212D**

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 212C en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 212E**

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 212D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,97 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,32 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,22 (s a, 2H), 3,95 (s a, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,94 (m, 6H), 2,20 (m, 2H).

**Ejemplo 213A**

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptotiazol por 2-mercaptopirimidina en el EJEMPLO 22A.

**Ejemplo 213B**

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo Boc-2-amino-2-metilpropanol por el EJEMPLO 18A y 2-disulfuro de tienilo por el EJEMPLO 213A en el EJEMPLO 211A.

**Ejemplo 213C**

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 213B en el EJEMPLO 18C.

**Ejemplo 213D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 213C en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 213E**

(3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(pirimidin-2-ilsulfanil)butanamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 212D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 8,97 (d, 1H) 8,62 (d, 2H) 8,60 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,29 (s a, 2H), 3,42 (dd, 3H), 3,04 (dd, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,81 (m, 5H).

25

**Ejemplo 214A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo Boc-2-amino-2-metilpropanol por el EJEMPLO 19A en el EJEMPLO 211A.

**Ejemplo 214B**

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 214A en el EJEMPLO 18C.

**Ejemplo 214C**

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 214B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 214D**

40 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 214C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s a, 1H), 8,77 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,39 (m, 2H), 3,51 (m, 5H), 3,25 (m, 4H), 2,99 (dd, 2H), 2,75 (dd, 2H).

**Ejemplo 215A**

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-disulfuro de tienilo por el EJEMPLO 213A en el EJEMPLO 211A.

**Ejemplo 215B**

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 215A en el EJEMPLO 21C.

**Ejemplo 215C**

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 215B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 215D**

65 N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(pirimidin-2-ilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 215C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,49 (s a, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (s a, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,41 (s a, 3H), 3,22 (m, 5H), 2,40 (m, 4H), 1,58 (s a, 6H).

#### 5 Ejemplo 216C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 22C en el EJEMPLO 21D.

#### 10 Ejemplo 216D

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-4-(1,3-tiazol-2-ilsulfanil)butanamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 216C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (s a, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,42 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,63 (m, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,93 (s a, 4H), 2,82 (d, 1H), 2,79 (s a, 4H).

#### 20 Ejemplo 217A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 214C en el EJEMPLO 18F.

#### 25 Ejemplo 217B

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-9-il)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 217A en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,54 (s a, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,19 (m, 6H), 2,39 (m, 10H), 2,00 (m, 1H), 1,83 (m, 1H).

#### 35 Ejemplo 218A

Una mezcla del EJEMPLO 18A (1,6 g) y Pd al 10%/C (0,16 g) en metanol (70 ml) a 25 °C se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (413,69 kPa (60 psi)) durante 3 horas, se filtró y se concentró.

#### 40 Ejemplo 218B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 218A en el EJEMPLO 21D.

#### 45 Ejemplo 218C

Se trató cloruro de metanosulfonilo (68 μl) con el EJEMPLO 218B (270 mg) y piridina (1 ml) a 0 °C, se agitó durante 1 hora, se trató con HCl 1 M (10 ml) y agua, se agitó durante 0,5 horas y se filtró. El filtrante se lavó con agua y se concentró.

#### 50 Ejemplo 218D

55 Una mezcla del EJEMPLO 218C (120 mg), 4-(trifluorometoxi)tiofenol (140 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (158 mg) y acetona (14 ml) a reflujo se agitó durante 30 minutos, se enfrió a 25 °C y se concentró. El concentrado en diclorometano se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con diclorometano al 1-2%/metanol.

#### Ejemplo 218E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 218D en el EJEMPLO 18F.

60

#### Ejemplo 218F

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 218D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,74 (s a, 6H), 2,14 (m, 2H).

5

**Ejemplo 219A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por 2-fenoxietilamina en el EJEMPLO 21D.

10 **Ejemplo 219B**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-fenoxietil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 219A en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,89 (s a, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 6,94 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,42 (s a, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,41 (m, 4H).

15

20 **Ejemplo 220A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 19A en el EJEMPLO 218A.

**Ejemplo 220B**

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 220A en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 220C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 218B por el EJEMPLO 220B en el EJEMPLO 218C.

30

**Ejemplo 220D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

35

**Ejemplo 220E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 83977F en el EJEMPLO 18F.

40 **Ejemplo 220F**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(((4-(trifluorometoxi)fenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 220E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,51 (d, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,61 (s a, 4H), 3,19 (s a, 4H), 3,01 (s a, 2H), 2,16 (m, 2H).

45

50 **Ejemplo 221A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-metoxitiofenol y el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

50

55 **Ejemplo 221B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 221A en el EJEMPLO 18F.

55

**Ejemplo 221C**

60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metoxifenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 221B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,72 (s a, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,10 (m, 3H), 3,95 (s a, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,27 (s

65



a, 4H), 3,17 (s a, 4H), 3,01 (s a, 3H), 2,15 (m, 2H).

#### Ejemplo 222A

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-metiltiofenol y el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

#### Ejemplo 222B

- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 222A en el EJEMPLO 18F.

#### Ejemplo 222C

- 15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-metilfenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 222B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,93 (m, 4H), 4,28 (s a, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,62 (s a, 4H), 3,34 (d, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,01 (s a, 4H), 2,17 (m, 4H).
- 20

#### Ejemplo 223A

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 18E.

#### Ejemplo 223B

- 30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((2-tienilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 223A en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s a, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,27 (s a, 4H), 3,85 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,06 (dd, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,10 (m, 2H).
- 35

#### Ejemplo 224A

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-clorotiofenol y el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

#### Ejemplo 224B

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 224A en el EJEMPLO 18F.

#### Ejemplo 224C

- 50 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-clorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 224B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,16 (s a, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 2,45 (s a, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,86 (m, 1H).
- 55

#### Ejemplo 225A

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-fluorotiofenol en el EJEMPLO 218D.

#### Ejemplo 225B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 225A en el EJEMPLO 18F.

- 65 **Ejemplo 225C**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 225B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,36 (s a, 4H), 7,24 (m, 4H), 7,13 (dd, 1H), 6,96 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,27 (s a, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,87 (s a, 1H), 2,80 (s a, 1H), 2,49 (s a, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,94 (m, 2H).

#### 10 **Ejemplo 226A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(trifluorometoxi)tiofenol por 4-fluorotiofenol y el EJEMPLO 218C por el EJEMPLO 220C en el EJEMPLO 218D.

#### 15 **Ejemplo 226B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 226A en el EJEMPLO 18F.

#### 20 **Ejemplo 226C**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-(((4-fluorofenil)sulfanil)metil)-3-(morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 226B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,47 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,22 (s a, 1H), 3,65 (s a, 6H), 3,31 (m, 6H), 2,64 (s a, 4H), 2,54 (s a, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (m, 1H).

#### 30 **Ejemplo 227A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por terc-butil-1-piperazina en el EJEMPLO 2A.

#### 35 **Ejemplo 227B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 227A en el EJEMPLO 2B.

#### **Ejemplo 227C**

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 227B en el EJEMPLO 21C.

#### **Ejemplo 227D**

45 Una mezcla de 2,4-difluorobenzoato de etilo (194 mg), EJEMPLO 227C (250 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (420 mg) en DMSO (1,7 ml) a 125 °C se agitó durante 3 horas, se enfrió a 25 °C, se trató con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-10%/hexanos.

#### 50 **Ejemplo 227E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 227E en el EJEMPLO 1C.

#### **Ejemplo 227F**

55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 227E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,92 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,76 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,40 (d, 3H), 3,15 (m, 4H), 2,75 (s a, 6H), 2,15 (m, 2H).

#### **Ejemplo 228A**

65 Una mezcla de LDA 1,5 M en ciclohexano (5,5 ml) y THF (7,5 ml) a -78 °C se trató con 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (1,5 g) en THF (7,5 ml), se agitó durante 25 minutos, se trató con N-fenil

bis(trifluorometanosulfonamida) (2,8 g) en THF (7,5 ml), se agitó durante 10 minutos, se agitó durante 3 horas a 0 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre alúmina neutra con acetato de etilo al 10%/hexanos.

#### 5 Ejemplo 228B

Una mezcla del EJEMPLO 228A (480 mg), ácido 4-etoxicarbonilfenilborónico (308 mg), LiCl (182 mg), *tetraquis*(trifenilfosfinapaladio) (82 mg) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 M (2 ml) en tolueno (4,8 ml) a 90 °C se agitó durante 3 horas, se enfrió a 25 °C y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-5%/hexanos.

#### Ejemplo 228C

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 228B en el EJEMPLO 21C.

#### Ejemplo 228D

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 228C en el EJEMPLO 2A.

#### Ejemplo 228E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 228D en el EJEMPLO 2B.

#### 25 Ejemplo 228F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 228E en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 228G

30 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 228F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s a, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,87 (m, 3H), 5,84 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,94 (m, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,49 (s a, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

#### Ejemplo 229

40 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 228F y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,07 (s a, 2H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (d, 3H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,10 (s a, 1H), 4,39 (s a, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,95 (s a, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (s a, 2H), 2,65 (s a, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,18 (m, 2H).

#### Ejemplo 230

55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoil)-9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 227E y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 (s a, 4H), 7,38 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,53 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,38 (s a, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,91 (s a, 1H), 2,74 (s a, 1H), 2,52 (s a, 6H), 2,37 (m, 4H), 2,01 (m, 2H).

#### Ejemplo 231A

65 Una mezcla de 6-cloronicotinato de metilo (250 mg), EJEMPLO 227C (458 mg), TEA (0,24 ml) y acetonitrilo (1,5 ml) a 95 °C se agitó durante 10 horas, se enfrió a 25 °C, se trató con diclorometano, se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>),

se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-2%/diclorometano.

#### Ejemplo 231B

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 231A en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 231C

10 N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-9-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 231B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,31 (s a, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,25 (d, 4H), 7,13 (d, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,89 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 3,94 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,49 (s a, 6H), 2,24 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

#### Ejemplo 232A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo por 1-bencil-4-piperidona en el EJEMPLO 228A.

#### Ejemplo 232B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 228A por el EJEMPLO 232A en el EJEMPLO 228B.

#### Ejemplo 232C

30 Una mezcla del EJEMPLO 232B (0,98 g) y Pd al 10%/C (0,1 g) en etanol (50 ml) a 50 °C se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 232D

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 232C en el EJEMPLO 2A.

#### Ejemplo 232E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 232D en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 232F

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 232E en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 232G

45 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 232F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 4,32 (s a, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,29 (d, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,81 (s a, 2H), 2,74 (s a, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,84 (m, 3H).

#### Ejemplo 233

55 N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 232F y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,98 (m, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,56 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 4,32 (s a, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,93 (s a, 2H), 3,39 (d, 4H), 3,29 (d, 3H), 3,18 (s a, 3H), 3,02 (s a, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,84 (m, 3H).

**Ejemplo 234**

N-(4-(1-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 228F y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,86 (s a, 1H), 5,78 (d, 1H), 4,11 (s a, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,49 (s, 6H), 2,25 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

**Ejemplo 235**

N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 231B y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 4,33 (s a, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (s a, 4H), 3,62 (s a, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,19 (m, 3H), 3,01 (s a, 2H), 2,80 (s a, 2H), 2,17 (m, 2H).

**Ejemplo 236**

N-((6-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-3-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 231B y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 18F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,51 (d, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,11 (m, 2H).

**Ejemplo 237A**

40 Se trató n-butil litio 2,5 M en hexanos (3 ml) a 25 °C con bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,6 g) en éter dietílico (37 ml), se agitó durante 1,5 horas, se trató con 4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de etilo, preparado como se describe en Synthesis 1981, 8, 606, (1,47 g), en éter dietílico (15 ml), se agitó durante 18 horas y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

**Ejemplo 237B**

45 Una mezcla del EJEMPLO 237A (400 mg) y 9-BBN 0,5 M (3,3 ml) en THF (2 ml) a 60 °C se agitó durante 1,5 horas, se enfrió a 25 °C, se trató gota a gota con 2-bromo-4'-clorobifenilo (434 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (296 mg) y dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (24,5 mg) en agua (0,36 ml) y DMF (3,6 ml), se agitó durante 3 horas a 60 °C, se enfrió a 25 °C y se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-5%/hexanos.

**Ejemplo 237C**

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 237B en el EJEMPLO 1C.

**Ejemplo 237D**

60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 237C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,27 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,65 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,44 (d, 2H), 0,96 (m, 2H).

**Ejemplo 238**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 237C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO  
10 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,96 (s a, 2H), 3,78 (d, 4H), 3,40 (d, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,45 (d, 2H), 0,98 (m, 2H).

**Ejemplo 239A**

15 Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,4 g), dicloro(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) diclorometano (430 mg) y TEA (2,9 ml) en metanol (10 ml) y DMF (10 ml) en un agitador Parr a 50 °C se agitó en una atmósfera de CO (1378,95 kPa (200 psi)) durante 5,5 horas, se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

**Ejemplo 239B**

20 Una mezcla del EJEMPLO 239A (900 mg), EJEMPLO 227C (1,6 g) y DIEA (2,1 ml) en DMSO (5,9 ml) se agitó a 130 °C durante 24 horas, se enfrió a 25 °C y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30-50%/hexanos.

**Ejemplo 239C**

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 239B en el EJEMPLO 1C.

**Ejemplo 239D**

N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 239C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (m, 2H).

**Ejemplo 240**

45 N-((5-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)piridin-2-il)carbonil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 239C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,89 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 7,91 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (s a, 4H), 3,40 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,01 (s a, 4H), 2,17 (m, 2H).

**Ejemplo 241A**

55 El EJEMPLO 855947A (12,3 g) en propan-2-ol (57 ml) a 0 °C se trató con NaBH<sub>4</sub> (2,2 g) en 1:1 de etanol/propano-2-ol (100 ml), se agitó a 25 °C durante 18 horas, se trató con NH<sub>4</sub>Cl y salmuera y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-30%/hexanos.

**Ejemplo 241B**

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 241A en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 241C**

65 Una mezcla del EJEMPLO 241B (420 mg) y TEA (0,95 ml) en diclorometano (8,7 ml) a 0 °C se trató con cloruro de

metanosulfonilo (0,16 ml), se agitó durante 0,5 horas, se trató con el EJEMPLO 228C (0,57 g), se agitó durante 1 hora a 0 °C y durante 5 horas a 25 °C, se trató con diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 0-2%/diclorometano.

5

**Ejemplo 241D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 241C en el EJEMPLO 1C.

10 **Ejemplo 241E**

N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 241D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (d, 4H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,13 (s a, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,93 (m, 6H), 2,61 (m, 6H), 2,39 (s a, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,97 (s a, 2H).

20 **Ejemplo 242A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 855947A por 2-bromociclohex-1-enecarboxaldehído, preparado como se describe en Collect. Czech. Chem. Commun. 1961, 26, 3059-3073, en el EJEMPLO 241A.

25 **Ejemplo 242B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 242A en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 242C**

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 241B por el EJEMPLO 242B en el EJEMPLO 241C.

**Ejemplo 242D**

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 242C en el EJEMPLO 1C.

**Ejemplo 242E**

40 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 242D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,17 (m, 8H), 6,14 (s a, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,66 (d, 4H), 3,40 (d, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,75 (s a, 6H), 2,69 (s a, 1H), 2,29 (s a, 2H), 2,22 (s a, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,71 (s a, 4H).

**Ejemplo 243**

50 N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 242D y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,84 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (m, 6H), 6,13 (s a, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (s a, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (s a, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,71 (s a, 4H).

**Ejemplo 244**

60

N-(4-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 241D y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO

02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,24 (t, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,10 (s a, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,55 (s a, 4H), 3,34 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,01 (s a, 3H), 1,86 (m, 1H), 1,46 (t, 2H), 0,98 (s, 6H).

5 **Ejemplo 245A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de etilo por 1,4-ciclohexanodiona monoetileno cetil en el EJEMPLO 237A.

10 **Ejemplo 245B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 237A por el EJEMPLO 245A en el EJEMPLO 237B.

**Ejemplo 245C**

15 Una mezcla del EJEMPLO 245B (1,9 g) y TFA acuoso al 35% (42 ml) en cloroformo (61 ml) se agitó a 25 °C durante 7 horas y se trató con agua y diclorometano. El extracto se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

20 **Ejemplo 245D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo por el EJEMPLO 245C y sustituyendo N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) por 2-(N,N-bis(trifluorometilsulfonyl)amino)-5-cloropiridina en el EJEMPLO 228A.

25

**Ejemplo 245E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 228A por el EJEMPLO 245D en el EJEMPLO 228B.

30 **Ejemplo 245F**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 245E en el EJEMPLO 1C.

**Ejemplo 245G**

35

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 245F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 7,11 (m, 1H), 6,16 (s a, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,14 (m, 3H), 2,74 (s, 6H), 2,61 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,68 (m, 3H), 1,17 (m, 1H).

**Ejemplo 246**

45

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)-1-ciclohexen-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 245F y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,10 (m, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,77 (s a, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,02 (d, 1H), 1,67 (m, 3H), 1,15 (m, 1H).

55

**Ejemplo 247A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-difluorobenzoato de etilo por 4-fluorobenzoato de metilo y el EJEMPLO 227C por cis-octahidropirrol[3,4-c]pirrol en el EJEMPLO 227D.

60

**Ejemplo 247B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1A por el EJEMPLO 247A en el EJEMPLO 2A.

65 **Ejemplo 247C**



Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 247B en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 247D

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 247C en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 247E

10 N-(4-((3aR,6aS)-5-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)hexahidropirrol(3,4-c]pirrol-2(1H)-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 247D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (s a, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,65 (s a, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,38 (s a, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 6H), 6,83 (m, 1H), 6,46 (m, 2H), 4,34 (s a, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,41 (s a, 2H).

#### Ejemplo 248A

20 Una mezcla de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (10 g), TEA (10,87 ml) y bis(2,4-dimetoxibencil)amina (12,38 g) en diclorometano (200 ml) a 25 °C se agitó durante 12 horas, se trató con diclorometano (200 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera y se concentró.

#### Ejemplo 248B

25 Una mezcla del EJEMPLO 248A (20,98 g) y metilamina 2 M en THF (400 ml) a 80 °C se agitó durante 4 horas y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. El extracto se secó (Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 248C

30 Una mezcla del EJEMPLO 248B (1 g) y 3,56 mmol/g de N,N-DIEA soportado con polímero (2,65 g) en diclorometano (10 ml) se trató con fosgeno al 20% en tolueno (10,1 ml), se calentó a 40 °C durante 24 horas, se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 248D

35 Una mezcla del EJEMPLO 248C (200 mg), TEA (141 μl) y N-metil-4-trifluorometoxifenilo anilina (129 mg) en diclorometano (2 ml) a 50 °C se calentó durante 12 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 70%/hexano.

40

#### Ejemplo 248E

45 El EJEMPLO 248D (57 mg) en trietilsilano/TFA/diclorometano (0,05 ml/0,45 ml/0,5 ml) se agitó a 25 °C durante 30 minutos y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 80%/hexano.

#### Ejemplo 248F

50 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil-4-(trifluorometoxi)anilino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 248E en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (a, 1H), 7,41 (m, 8H), 7,28 (d, 1H), 6,92 (m, 6H), 4,26 (a, 2H), 3,74 (a, 2H), 3,13 (a, 2H), 2,96 (s, 6H), 2,82 (a, 2H).

#### Ejemplo 249A

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-metil-2-metilanalina en el EJEMPLO 248D.

#### Ejemplo 249B

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 249A en el EJEMPLO 248E.

#### Ejemplo 249C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 249B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,75 (a, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (c, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,64 (t, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,31 (a, 2H), 3,80 (a, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,84 (a, 4H), 1,95 (s, 3H).

10

#### Ejemplo 250A

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-metil-4-metoxianilina en el EJEMPLO 248D.

15

#### Ejemplo 250B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 250A en el EJEMPLO 248E.

20

#### Ejemplo 250C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-metoxi(metil)anilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 250B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,73 (a, 1H), 7,52 (a, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 4,28 (a, 2H), 3,81 (a, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,82 (a, 4H).

30

#### Ejemplo 251A

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-metil-4-metilanalina en el EJEMPLO 248D.

35

#### Ejemplo 251B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 251A en el EJEMPLO 248E.

40

#### Ejemplo 251C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((4-dimetilanilino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 251B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (d, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,73 (a, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,66 (d, 2H), 4,28 (a, 2H), 3,80 (a, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,82 (a, 4H), 1,90 (s, 3H).

50

#### Ejemplo 252A

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por N-difenilmetil metilamina en el EJEMPLO 248D.

55

#### Ejemplo 252B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 252A en el EJEMPLO 248E.

#### Ejemplo 252C

60

4-(((benzhidril(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 252B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,35 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,74 (dd, 4H), 7,50 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 6H), 7,29 (m, 2H), 7,16 (d, 4H), 6,92 (d, 2H), 6,30 (s,

1H), 4,33 (a, 2H), 3,84 (a, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (a, 3H), 2,82 (a, 2H), 2,69 (s, 3H).

**Ejemplo 253A**

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por (S)-(-)-N-metil-1-fenetilamina en el EJEMPLO 248D.

**Ejemplo 253B**

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 253A en el EJEMPLO 248E.

**Ejemplo 253C**

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil((1S)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 253B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (a, 6H), 7,33 (a, 8H), 6,93 (d, 2H), 5,17 (c, 1H), 4,37 (a, 2H) 3,84 (a, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (a, 4H), 2,84 (a, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,46 (d, 3H).

**Ejemplo 254A**

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por 2-(4-metilpiperazinil)-1-fenetil metilamina en el EJEMPLO 248D.

**Ejemplo 254B**

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 254A en el EJEMPLO 248E.

**Ejemplo 254C**

35 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 254B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,76 (d, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,48 (m, 5H), 7,34 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 5,31 (dd, 1H), 4,36 (a, 2H), 3,84 (a, 2H), 3,42 (a, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,07 (a, 8H), 2,86 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,33 (m, 2H).

**Ejemplo 255A**

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por 2-morfolin-4-il-1-fenetil metilamina en el EJEMPLO 248D.

**Ejemplo 255B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 255A en el EJEMPLO 248E.

**Ejemplo 255C**

50 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(metil((metil(2-(morfolin-4-il)-1-feniletil)amino)carbonil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 255B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,47 (m, 13H), 6,93 (d, 2H), 5,57 (a, 1H), 4,37 (a, 2H), 3,83 (a, 8H), 3,25 (s, 3H), 3,13 (a, 6H), 2,84 (a, 4H), 2,64 (s, 3H).

**Ejemplo 256A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por (1,2-difeniletil)metilamina en el EJEMPLO 248D.

**Ejemplo 256B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 256A en el EJEMPLO 248E.

#### Ejemplo 256C

- 5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1,2-difeniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 256B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,38 (m, 18H), 7,22 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,58 (dd, 1H), 4,32 (a, 2H), 3,65 (a, 6H), 3,40 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,10 (a, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

#### Ejemplo 257A

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo N-metil-4-trifluorometoxianilina por (2-(metilamino)-2-feniletil)dimetilamina en el EJEMPLO 248D.

#### Ejemplo 257B

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 248D por el EJEMPLO 257A en el EJEMPLO 248E.

#### Ejemplo 257C

- 25 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((2-(dimetilamino)-1-feniletil)(metil)amino)carbonil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 257B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,74 (d, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,40 (m, 13H), 6,91 (d, 2H), 5,54 (dd, 1H), 4,00 (a, 8H), 3,25 (s, 3H), 3,14 (a, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,61 (s, 3H).

#### Ejemplo 258

- 35 3-amino-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Una mezcla del EJEMPLO 10 (400 mg) y Pd/C al 30% (120 mg) en 1:1 de metanol/acetato de etilo (10 ml) a 25 °C se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante 2 horas y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetonitrilo al 40%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (a, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,17 (m, 8H), 6,38 (a, 1H), 5,17 (a, 4H), 4,29 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,49 (a, 2H).

#### Ejemplo 259

- 45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-1,2,3-benzotriazol-5-sulfonamida

Una mezcla del EJEMPLO 258 (50 mg) y nitrito sódico (7,2 mg) en agua/ácido clorhídrico/ácido acético (0,38 ml/0,562 ml/2 ml) a 0 °C se agitó durante 2 horas y se concentró. El concentrado en 1:1 de DMSO/metanol (10,5 ml) y se purificó por HPLC con acetonitrilo al 0-70%/agua con TFA al 0,1%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,19 (m, 5H), 5,66 (d, 2H), 4,82 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,42 (a, 8H).

#### Ejemplo 260

- 55 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-1-(2-(fenilsulfanil)etil)-1H-bencimidazol-5-sulfonamida

El EJEMPLO 258 (60 mg) en ácido fórmico (2 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas y se concentró. El concentrado se purificó por HPLC con acetonitrilo al 0-70%/agua con TFA al 0,1%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,30 (dd, 1H), 7,16 (m, 8H), 6,63 (d, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,42 (a, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,00 (a, 4H).

#### Ejemplo 261

- 65 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-(ciclohexilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,66 (m, 5H), 1,47 (m, 2H), 1,08 (m, 7H).

#### 10 Ejemplo 262

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(ciclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-(ciclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,34 (m, 9H), 7,15 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,02 (m, 3H), 2,84 (m, 4H), 1,94 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,30 (m, 9H).

#### 20 Ejemplo 263

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (m, 1H), 8,51 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 11H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

#### Ejemplo 264A

Una mezcla de tiofenol (0,2 ml), (1-amino-ciclopentil)metanol (0,2 g), tributilfosfina (0,5 ml), y THF (30 ml) a 0 °C se trató con ADDP (0,482 g), se agitó durante 1 hora, se agitó a 25 °C durante 18 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos y metanol al 5%/diclorometano.

#### 40 Ejemplo 264B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 264A en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 264C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)benceno-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 264B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,74 (m, 4H), 7,39 (m, 8H), 7,11 (m, 3H), 6,79 (m, 5H), 4,33 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,64 (m, 4H).

#### Ejemplo 265

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)benceno-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y el EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,34 (m, 8H), 7,16 (m, 4H), 6,83 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,85 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

#### 65 Ejemplo 266

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)benzeno-sulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 264B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,72 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,80 (m, 4H).

#### 10 **Ejemplo 267A**

Una mezcla de (S)-2-aminobutan-1-ol (1 g), tributilfosfina (3 ml) y disulfuro de fenilo (2,64 g) en tolueno (20 ml) a 85 °C se agitó durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 1%/diclorometano.

15

#### **Ejemplo 267B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 267A en el EJEMPLO 21D.

#### 20 **Ejemplo 267C**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 267B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,51 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

#### 30 **Ejemplo 268**

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)benzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y el EJEMPLO 267B, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,35 (m, 10H), 7,19 (m, 4H), 6,72 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,13 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,58 (m, 3H), 1,31 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

40

#### **Ejemplo 269**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 267B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,67 (m, 3H), 7,36 (m, 10H), 7,19 (m, 3H), 6,74 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,64 (m, 3H), 3,31 (m, 4H), 3,11 (s, 2H), 2,53 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

50

#### **Ejemplo 270A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-Amino-butan-1-ol por (S)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol en el EJEMPLO 267A.

55

#### **Ejemplo 270B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 270A en el EJEMPLO 21D.

#### 60 **Ejemplo 270C**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-metil-1-(fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-

nitrobenenosulfonamida por el EJEMPLO 270B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 8H), 7,22 (m, 4H), 6,79 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,09 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,73 (m, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,86 (d, 3H).

#### 5 Ejemplo 271

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-metil-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y el EJEMPLO 270B, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,77 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 7,98 (dd, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,35 (m, 9H), 7,20 (m, 4H), 6,64 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 1,57 (m, 5H), 1,30 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

15

#### Ejemplo 272A

20 Se trató ácido 1-terc-butoxicarbonilaminociclopropano carboxílico (1,018 g) en THF (6 ml) a 0 °C con borano.THF 1 M (15 ml), se agitó a 25 °C, se trató con NaOH 3 M (5 ml) y se extrajo con éter dietílico. El extracto se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

#### Ejemplo 272B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por el EJEMPLO 272A en el EJEMPLO 267A.

#### Ejemplo 272C

30 Se agitó 272B (0,090 g) en diclorometano/TFA a 25 °C durante 16 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5%/diclorometano.

#### Ejemplo 272D

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 272C en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 272E

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclopropil)amino)bencono-sulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida por el EJEMPLO 272D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,25 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,80 (d, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,47 (m, 4H), 1,01 (m, 4H).

#### Ejemplo 273A

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico del ácido (1-hidroximetil-ciclohexil)carbámico, preparado como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003; 13; 1883, en el EJEMPLO 267A.

#### Ejemplo 273B

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 273A en el EJEMPLO 272C.

#### Ejemplo 273C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 273B en el EJEMPLO 21D.

#### 60 Ejemplo 273D

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-((fenilsulfanil)metil)ciclohexil)amino)bencono-sulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida por el EJEMPLO 273C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (s, 1H), 8,63

(s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,47 (m, 5H), 7,32 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,94 (m, 6H), 6,78 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,47 (m, 10H).

#### Ejemplo 274A

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por (R)-2-amino-propan-1-ol en el EJEMPLO 267A.

#### Ejemplo 274B

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 274A en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 274C

15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 274B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s a, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (m, 9H), 7,22 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,63 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,10 (d, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,43 (d, 3H).

#### Ejemplo 275A

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por (S)-2-amino-propan-1-ol en el EJEMPLO 267A.

#### Ejemplo 275B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 275A en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 275C

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-1-metil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 275B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,35 (m, 10H), 7,20 (m, 3H), 6,77 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,27 (t, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,48 (t, 4H), 1,45 (d, 3H).

#### Ejemplo 276A

Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico del ácido (1R,2R)-(2-hidroxiciclohexil)carbámico, preparado como se describe en Synth. Commun. 1992, 22, 3003, en el EJEMPLO 267A.

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 276A en el EJEMPLO 272C.

#### Ejemplo 276C

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 276B en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 276D

55 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R,2S)-2-(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 276C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,35 (m, 10H), 7,09 (m, 3H), 6,76 (m, 3H), 3,84 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 1,73 (m, 8H).

#### Ejemplo 277

65 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 276C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 8H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,78 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 1,75 (m, 8H).

5

**Ejemplo 278A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico del ácido (1S,2R)-(2-hidroxiciclohexil)carbámico, preparado como se describe en Eur. J. Org. Chem., 1998, 9, 1771, en el EJEMPLO 267A.

10

**Ejemplo 278B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 278A en el EJEMPLO 272C.

15

**Ejemplo 278C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 278B en el EJEMPLO 21D.

20

**Ejemplo 278D**

4-(((1R)-5-amino-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 278C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 8H), 7,12 (m, 3H), 6,80 (m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 1,85 (m, 8H).

30

**Ejemplo 279A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico del ácido S-(1-hidroximetil-2-piridin-3-il-etil)-carbámico en el EJEMPLO 267A.

35

**Ejemplo 279B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 279A en el EJEMPLO 272C.

**Ejemplo 279C**

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 279B en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 279D**

45

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 795333C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (d, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,97 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,37 (m, 9H), 7,23 (m, 5H), 6,75 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,26 (m, 5H), 3,13 (d, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,48 (m, 4H).

50

**Ejemplo 280**

55

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y el EJEMPLO 279C, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,90 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,34 (m, 9H), 7,19 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,34 (m, 6H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

60

**Ejemplo 281**

65

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S,2R)-2-

(fenilsulfanil)ciclohexil)amino)benzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 278C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,95 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,41 (m, 8H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,29 (m, 8H), 2,52 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,81 (m, 5H), 1,51 (m, 2H).

#### Ejemplo 282A

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol y disulfuro de fenilo por (1-amino-ciclopentil)-metanol y bis(2-metil-3-furil)disulfuro, respectivamente, en el EJEMPLO 267A.

#### Ejemplo 282B

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 282A en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 282C

20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 282B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,33 (m, 7H), 6,91 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, 2H), 5,99 (d, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (s a, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

#### Ejemplo 283

30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1-(((2-metil-3-furil)sulfanil)metil)ciclopentil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 282B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,82 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,34 (m, 6H), 7,23 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,00 (d, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 1,78 (m, 4H).

#### Ejemplo 284

40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1S)-2-(fenilsulfanil)-1-(piridin-3-ilmetil)etil)amino)benzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 279C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,76 (d, 1H), 8,50 (m, 3H), 7,98 (dd, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 8H), 7,21 (m, 4H), 6,78 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,27 (m, 5H), 3,13 (d, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,48 (m, 4H).

#### Ejemplo 285A

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo bromuro de 2-bromobencilo por 2-bromo-3-bromometilpiridina, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc, 1985, 107, 7487, en el EJEMPLO 2A.

#### Ejemplo 285B

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 285A en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 285C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 285B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 285D

N-(4-(4-(((2-(4-clorofenil)-3-piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 285C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (m, 5H), 7,16 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,14 (m, 2H).

#### 5 Ejemplo 286

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 285C y 3-nitro-4-(2-fenilsulfaniletilamino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,41 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,73 (d, 2H), 15 4,35 (s, 2H), 3,57 (c, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 2,97 (m, 4H).

#### Ejemplo 287

20 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 285C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (m, 5H), 7,16 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,58 (m, 7H), 3,38 (m, 5H), 3,19 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,17 (m, 2H).

#### Ejemplo 288A

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico y el EJEMPLO 2A por ácido fenilborónico y el EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 288B

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 288A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 288C

40 3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 288B y 3-nitro-4-(2-fenilsulfaniletilamino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (d, 1H), 8,65 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (m, 4H), 6,80 (m, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,31 (m, 4H), 3,21 (t, 2H), 2,51 (m, 4H).

#### Ejemplo 289

50 4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 288B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,48 (m, 6H), 7,26 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,51 (m, 10H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).

#### Ejemplo 290

65 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-((2-fenilpiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 288B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,43 (m, 4H), 2,35 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H).

5

**Ejemplo 291A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico y el EJEMPLO 2A por ácido 4-(metilsulfanil)fenilborónico y el EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

10

**Ejemplo 291B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 291A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 291C**

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 291B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,43 (m, 5H), 3,24 (m, 3H), 3,04 (t, 4H), 2,87 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,24 (m, 2H).

**Ejemplo 292A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico y el EJEMPLO 2A por ácido 4-metoxifenilborónico y el EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 292B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 292A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 292C**

35

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 292B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,01 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,18 (s, 4H), 3,00 (d, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 1,95 (m, 2H).

**Ejemplo 293A**

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico y el EJEMPLO 2A por ácido 4-dimetilaminofenilborónico y el EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 293B**

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 293A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 293**

55 N-(4-(4-((2-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 293B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 2,86 (s, 7H), 2,54 (m, 4H), 2,22 (m, 2H).

**Ejemplo 294A**

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico y el EJEMPLO 2A por ácido 4-fluorofenilborónico y el EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 294B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 294A en el EJEMPLO 2C.

5

**Ejemplo 294**

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 294B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,74 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,03 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 3,23 (m, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 2,24 (m, 2H).

15

**Ejemplo 295A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico y el EJEMPLO 2A por ácido 4-(metanosulfonyl)fenilborónico y el EJEMPLO 285A, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

20

**Ejemplo 295B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 295A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 295C**

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfonyl)fenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 295B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (m, 3H), 8,02 (d, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,80 (m, 3H), 7,32 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 6,73 (m, 3H), 4,06 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,12 (d, 2H), 2,85 (m, 3H), 2,59 (s, 6H), 2,51 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 2,08 (m, 1H).

**Ejemplo 205A**

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por bromhidrato de 2-bromoetilamina en el EJEMPLO 21D.

**Ejemplo 296A**

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-mercaptoimidazol por piridin-4-il-metanotiol en el EJEMPLO 205B.

**Ejemplo 296B**

45

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(piridin-4-ilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (d, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,19 (dd, 1H), 7,62 (d, 3H), 7,35 (m, 7H), 7,15 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 3,70 (c, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,32 (m, 6H), 2,53 (m, 4H).

**Ejemplo 297A**

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-(metanosulfonyl)fenilborónico en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 297B**

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 297A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 297C**

65

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(metilsulfonyl)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 297B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 6,71 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,10 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,58 (s, 6H), 2,45 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1H).

#### 5 Ejemplo 298

N-(4-(4-((4'-(metilsulfonil)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 297B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,93 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,54 (m, 12H), 3,40 (d, 2H), 3,26 (s, 3H),  
15 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,17 (m, 2H).

#### Ejemplo 299A

20 El EJEMPLO 19C (0,938 g) en diclorometano (10 ml) a 25 °C se trató con dicarbonato de di(terc-butilo) (0,873 g), se agitó durante 24 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-60%/hexanos.

#### Ejemplo 299B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67A por el EJEMPLO 299A en el EJEMPLO 67B.

#### Ejemplo 299C

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 299B en el EJEMPLO 272C.

#### Ejemplo 299D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 299C en el EJEMPLO 21D.

#### 35 Ejemplo 299E

40 El EJEMPLO 299D (0,485 g) a 25 °C se trató con borano.THF 1 M (8 ml), se agitó durante 16 horas, se trató con metanol (5 ml) y se concentró. El concentrado se calentó a reflujo en metanol/HCl 12 M (30 ml/6 ml) durante 8 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 1-20%/diclorometano saturado con NH<sub>3</sub>.

#### Ejemplo 299F

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfonil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 299E en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,63 (dd, 3H), 7,46 (m, 3H), 7,34 (m, 6H), 7,24 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,45 (d, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,47 (m, 6H), 2,34 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,86 (m, 2H).

#### Ejemplo 300A

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-dimetilaminofenilborónico en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 300B

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 300A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 300C

65 N-(4-(4-((4'-(dimetilamino)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 300B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,24 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (m, 4H), 4,07 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,21 (m, 8H), 2,92 (s, 6H), 2,56 (s, 6H), 2,43 (m, 4H), 2,05 (m, 2H).

5 **Ejemplo 301A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 18C en el EJEMPLO 299A.

10 **Ejemplo 301B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 67A por el EJEMPLO 301A en el EJEMPLO 67B.

**Ejemplo 301C**

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 301B en el EJEMPLO 272C.

**Ejemplo 301D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 301C en el EJEMPLO 21D.

20

**Ejemplo 301E**

(3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,Ndimetil-4-(fenilsulfonil)butanamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 301D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (m, 2H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (dd, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (m, 4H), 2,42 (m, 4H).

30

**Ejemplo 302A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo (S)-2-amino-butan-1-ol por éster terc-butílico del ácido 3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico, preparado como se describe en J. Org. Chem., 1997, 62, 4197, en el EJEMPLO 267A.

35

**Ejemplo 302B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 302A en el EJEMPLO 21D.

40 **Ejemplo 302C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 302B en el EJEMPLO 2D.

45 **Ejemplo 302D**

N-(4-(4-(((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((3S,4R)-(fenilsulfanil)pirrolidin-4-il)amino)bencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 272B por el EJEMPLO 302C en el EJEMPLO 272C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,55 (m, 7H), 7,36 (m, 7H), 6,96 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,86 (c, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,14 (m, 4H).

55 **Ejemplo 303**

N-(4-(4-(((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-4-ilsulfanil)propil)amino)bencenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por piridin-4-tiol en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (m, 1H), -8,23 (m, 2H), 7,83 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,36 (m, 7H), 7,23 (m, 5H), 7,11 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,21 (m, 6H), 3,10 (m, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,26 (m, 1H), 2,12 (m, 1H).

65 **Ejemplo 304A**

Una mezcla de 3-bromo-4-metilpiridina (1,34 g) y NCS (1,43 g) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) a reflujo se agitó durante 21 horas y

se filtró. El filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

#### Ejemplo 304B

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo bromuro de 2-bromobencilo por el EJEMPLO 304A en el EJEMPLO 2A.

#### Ejemplo 304C

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 304B en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 304D

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 304C en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 304E

20 N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 304D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (d, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,17 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,73 (m, 3H), 2,14 (m, 2H).

#### Ejemplo 305

30 N-(4-(4-((3-(4-clorofenil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 304D y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,66 (m, 2H), 8,11 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,20 (t, 2H), 2,75 (m, 4H).

#### Ejemplo 306A

40 Se trató 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído, preparado como se describe en Collect. Czech. Chem. Commun., 1961, 26, 3059-3073, (1,5 g), éster etílico del ácido 4-piperazin-1-il-benzoico (2 g) en etanol (10 ml) a 25 °C con cianoborohidruro sódico (0,36 g), pH se ajustó a 5-6 con ácido acético, se agitó durante 18 horas, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-10%/hexanos.

#### Ejemplo 306B

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 306A en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 306C

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 306B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 306D

55 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclopenten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 306C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,64 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,96 (m, 2H).

#### Ejemplo 307A

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 2-bromociclohex-1-enocarbaldehído, preparado como se describe en Collect. Czech. Chem. Commun., 1961, 26, 3059, en el EJEMPLO



306A.

**Ejemplo 307B**

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 307A en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 307C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 307B en el EJEMPLO 2C.

10

**Ejemplo 307D**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 307C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,89 (m, 6H), 6,70 (d, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,24 (s, 2H), 1,98 (d, 4H), 1,89 (c, 2H), 1,43 (m, 4H).

20

**Ejemplo 308A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 306A en el EJEMPLO 2C.

25 **Ejemplo 308B**

N-(4-(4-((2-bromo-1-ciclopenten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 308A en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,09 (m, 4H), 6,98 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,64 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,10 (c, 2H), 1,93 (m, 2H).

35 **Ejemplo 309**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 307C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,36 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,34 (m, 5H), 2,19 (m, 5H), 2,01 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,67 (m, 4H).

45

**Ejemplo 310**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 307C y el EJEMPLO 18F, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (d, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,24 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,16 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,57 (m, 4H).

55

**Ejemplo 311A**

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 307A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 311B**

N-(4-(4-((2-bromo-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 311A en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,12 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (s, 6H), 2,56 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,15 (c, 2H), 1,68 (m, 4H).

5

**Ejemplo 312A**

Una mezcla de DMF (10 ml) y cloroformo (200 ml) a 5 °C se trató con PBr<sub>3</sub> (10 ml), se agitó a 25 °C durante 40 minutos, se trató con tetrahidropiran-4-ona (5 g) en cloroformo (50 ml) a 0 °C, se agitó a 25 °C durante 18 horas, se vertió sobre hielo, se trató con bicarbonato sódico y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

10

**Ejemplo 312B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 312A en el EJEMPLO 306A.

15

**Ejemplo 312C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 312B en el EJEMPLO 2B.

20

**Ejemplo 312D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 312C en el EJEMPLO 2C.

25

**Ejemplo 312E**

N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 312D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,98 (m, 4H), 6,89 (m, 4H), 6,70 (d, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,13 (s, 8H), 2,88 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (c, 2H).

35

**Ejemplo 313A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 312B y ácido 4-metoxifenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

40

**Ejemplo 313B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 313A en el EJEMPLO 2C.

45

**Ejemplo 313**

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-metoxifenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 313B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (m, 8H), 2,26 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,15 (c, 2H), 1,70 (s, 4H).

55

**Ejemplo 314A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 312B y ácido 4-fluorofenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

60

**Ejemplo 313B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 314A en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 314C**

65

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-fluorofenil)-1-ciclohexen-1-

il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 313B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 8H), 6,96 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,77 (m, 8H), 2,27 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,15 (c, 2H), 1,72 (s, 4H).

#### Ejemplo 315A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 307A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 315B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 315A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 315C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 315B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,13 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,74 (m, 8H), 2,29 (s, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,14 (c, 2H), 1,72 (m, 4H).

#### Ejemplo 316A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 2-bromo-ciclooct-1-enocarbaldehído en el EJEMPLO 306A.

#### Ejemplo 316B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 316A en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 316C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 316B en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 316D

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-cicloocten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 316C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,17 (m, 8H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 5H), 3,89 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 2,14 (c, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 4H), 1,41 (m, 2H).

#### Ejemplo 317A

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 312B y ácido 4-metiltiofenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 2B.

#### Ejemplo 317B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 317A en el EJEMPLO 2C.

#### Ejemplo 317C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((2-(4-(metilsulfanil)fenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 317B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,11 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 3,39 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,24 (m, 4H), 2,14 (c, 2H), 1,71 (m, 4H).

#### Ejemplo 318A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 2-bromo-ciclohept-1-enocarbaldehído en el EJEMPLO 306A.

5 **Ejemplo 318B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 318A en el EJEMPLO 2B.

10 **Ejemplo 318C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 318B en el EJEMPLO 2C.

**Ejemplo 318D**

15 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 318C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,75 (m, 8H), 2,46 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

**Ejemplo 319**

25 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 318C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 6H), 6,93 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,91 (m, 4H), 3,39 (m, 6H), 3,18 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,16 (c, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

35 **Ejemplo 320A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo tetrahidro-piran-4-ona por 4,4-dimetil-ciclohexanona en el EJEMPLO 312A.

**Ejemplo 320B**

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-bromo-ciclopent-1-enocarbaldehído por 320A en el EJEMPLO 306A.

**Ejemplo 320C**

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2A por el EJEMPLO 320B en el EJEMPLO 2B.

**Ejemplo 320D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 320C en el EJEMPLO 2C.

50 **Ejemplo 320E**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 320D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,14 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,15 (s, 6H), 2,74 (m, 8H), 2,54 (m, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,14 (c, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,98 (s, 6H).

60 **Ejemplo 321**

N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-

5 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 320D y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,14 (m, 6H), 6,95 (d, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,39 (m, 6H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,17 (c, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,98 (s, 6H).

#### Ejemplo 322A

10 Una mezcla del EJEMPLO 32A (1 g) y hidruro sódico oleoso al 60% (0,30 g) en tolueno (15 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora, se trató con 4-(2-cloroetil)morfolina (2 g), se calentó a reflujo durante 18 horas, se trató con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con NH<sub>3</sub> 7 M al 5-15% en metanol/diclorometano.

#### 15 Ejemplo 322B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 322A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

#### 20 Ejemplo 322C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 322B en el EJEMPLO 1C.

#### 25 Ejemplo 322D

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 322C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 10,02 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,98 (t, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,11 (m, 8H), 6,75 (m, 5H), 6,63 (d, 1H), 3,67 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (m, 10H), 1,52 (m, 4H), 1,34 (s, 6H).

#### 35 Ejemplo 323

40 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 322C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 11,16 (m, 1H), 10,08 (m, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,07 (m, 16H), 6,62 (d, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,45 (m, 4H), 2,95 (m, 12H), 1,52 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

#### Ejemplo 324A

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(2-cloroetil)morfolina por 1-(2-cloroetil)pirrolidina en el EJEMPLO 322A.

#### Ejemplo 324B

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 324A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

#### Ejemplo 324C

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 324B en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 324D

65 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-

5 ((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 324C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (s, 1H), 10,39 (m, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,33 (m, 10H), 7,16 (dd, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,28 (m, 2H), 2,96 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

### Ejemplo 325

10 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 324C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (s, 1H), 10,46 (m, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,28 (m, 14H), 6,81 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,38 (m, 6H), 3,27 (m, 4H), 2,98 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

### Ejemplo 326

20 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)benzeno-sulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 324C y el EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 10,65 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,27 (m, 10H), 6,81 (m, 6H), 3,63 (m, 2H), 3,35 (m, 6H), 2,96 (m, 6H), 1,90 (m, 12H), 1,48 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

### 30 Ejemplo 327A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(2-cloroetil)morfolina por cloruro de 2-(dimetilamino)etilo en el EJEMPLO 322A.

### 35 Ejemplo 327B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 327A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

### 40 Ejemplo 327C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 327B en el EJEMPLO 1C.

### Ejemplo 327D

45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 327C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,75 (s, 1H), 10,00 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,10 (m, 10H), 6,93 (d, 1H), 6,77 (t, 2H), 6,68 (t, 1H), 6,60 (d, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,29 (m, 6H), 2,85 (m, 6H), 1,51 (m, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,25 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 1,0 (m, 2H).

### 55 Ejemplo 328

60 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 327C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 9,86 (m, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,15 (m, 14H), 6,58 (d, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 6H),

2,76 (m, 6H), 1,51 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

#### Ejemplo 329

- 5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 327C y el EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 9,75 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,11 (m, 10H), 6,94 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,76 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,97 (m, 2H).

#### 15 Ejemplo 330A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(2-cloroetil)morfolina por 1-(2-cloroetil)piperidina en el EJEMPLO 322A.

#### Ejemplo 330B

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B y ácido 4-clorofenilborónico por el EJEMPLO 330A y ácido fenilborónico, respectivamente, en el EJEMPLO 32C.

#### Ejemplo 330C

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 330B en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 330D

- 30 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 330C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 10,27 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,33 (m, 10H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (t, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,95 (m, 8H), 1,73 (m, 6H), 1,55 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

#### 40 Ejemplo 331

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 330C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (s, 1H), 10,16 (m, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,29 (m, 14H), 6,81 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 8H), 1,73 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

#### Ejemplo 332

- 55 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)piperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((1-(fenilsulfanil)metil)ciclopentil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 330C y el EJEMPLO 264B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 10,27 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,27 (m, 13H), 6,80 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,92 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 10H), 1,49 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,19 (m, 2H).

#### Ejemplo 333A

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo (R)-3-(benciloxicarbonil)aminobutirolactona por (S)-3-(benciloxicarbonil)aminobutirolactona, preparada como se describe en J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, en

el EJEMPLO 19A.

**Ejemplo 333B**

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 333A en el EJEMPLO 18B.

**Ejemplo 333C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 333B en el EJEMPLO 18C.

10

**Ejemplo 333D**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 333C en el EJEMPLO 19D.

15 **Ejemplo 333E**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 333D en el EJEMPLO 18E.

**Ejemplo 333F**

20

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(morfolin-9-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 1C y el EJEMPLO 333E, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,86 (s, 1H), 11,20 (m, 1H), 11,07 (m, 1H), 9,97 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (2, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,06 (m, 13H), 6,69 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,11 (m, 5H), 2,95 (m, 4H), 2,78 (m, 8H), 1,51 (m, 2H).

30 **Ejemplo 334A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-hidroxifenilborónico en el EJEMPLO 2B.

35 **Ejemplo 334B**

Una mezcla del EJEMPLO 334A (0,24 g), cloruro de 2-(dimetilamino)etilo (0,22 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g) en acetona (20 ml) a reflujo se agitó durante 18 horas, se concentró y se trató con acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con NH<sub>3</sub> 7 M al 5% en metanol/diclorometano.

40

**Ejemplo 334C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 334B en el EJEMPLO 1C.

45

**Ejemplo 334D**

N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 334C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 11,55 (m, 1H), 10,88 (m, 1H), 10,70 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,20 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,42 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,13 (m, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,70 (m, 8H), 2,20 (m, 2H).

55

**Ejemplo 335**

N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 334C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s, 1H), 11,37 (m, 1H), 11,19 (m, 1H), 10,71 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,20 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,23

65



(m, 8H), 2,98 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,25 (m, 2H).

#### Ejemplo 336

5 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-9-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 334C y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (s, 1H), 11,47 (m, 1H), 10,83 (m, 1H), 10,23 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,84 (d, 3H), 2,73 (d, 3H), 1,56 (s, 6H).

#### Ejemplo 337

20 N-(4-(4-((4'-(2-(dimetilamino)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 334C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 11,39 (m, 1H), 10,73 (m, 1H), 10,13 (m, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,25 (m, 10H), 7,09 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,84 (d, 3H), 2,73 (d, 3H).

#### Ejemplo 338A

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 2-(dimetilamino)etilo por 4-(2-cloroetil)morfolina en el EJEMPLO 334B.

#### Ejemplo 338B

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 338A en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 338C

40 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi) (1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 338B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 11,50 (m, 1H), 11,30 (m, 1H), 10,46 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,27 (t, 2H), 6,98 (m, 11H), 6,70 (d, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,33 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,06 (m, 6H), 2,78 (m, 6H), 2,48 (m, 6H), 1,97 (m, 2H).

#### Ejemplo 339

50 N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 338B y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,88 (s, 1H), 11,47 (m, 1H), 11,28 (m, 1H), 11,13 (m, 1H), 10,01 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 6,96 (m, 11H), 6,70 (d, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,63 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,05 (m, 6H), 2,79 (m, 8H), 1,52 (m, 2H).

#### Ejemplo 340

65 4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-

((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 338B y 4-(1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (s, 1H), 11,83 (m, 1H), 11,62 (m, 1H), 10,43 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,99 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 4,51 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,02 (m, 8H), 1,56 (s, 6H).

#### Ejemplo 341

10 N-(4-(4-((4'-(2-(morfolin-4-il)etoxi)(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 338B y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 11,67 (m, 1H), 11,46 (m, 1H), 10,24 (m, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,50 (t, 2H), 7,26 (m, 10H), 7,10 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,50 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,91 (m, 4H), 3,35 (m, 10H), 3,01 (m, 8H).

#### 20 Ejemplo 342A

Una mezcla del EJEMPLO 30B (1,2 g) y piridina (3 ml) en diclorometano (10 ml) a 25 °C se trató con cloruro de p-toluenosulfonilo (0,572 g), se agitó durante 18 horas, se trató con diclorometano (150 ml), se lavó con HCl al 5%, agua, y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### 25 Ejemplo 342B

Una mezcla del EJEMPLO 342A (1,7 g) e imidazol (0,42 g) en DMF (25 ml) a 60 °C se agitó durante 4 horas, se trató con acetato de etilo (200 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, agua, y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexano y metanol al 5%/diclorometano.

#### Ejemplo 342C

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 342B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,19 (m, 10H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,31 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

#### Ejemplo 343

45 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-9-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 342B en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (m, 1H), 9,06 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,23 (m, 2H), 8,08 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,71 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,64 (t, 2H), 7,43 (m, 8H), 7,06 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,76 (m, 2H), 2,39 (m, 2H).

#### Ejemplo 344

55 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-il)metil)-4-metoxi-piperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1H-imidazol-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y el EJEMPLO 342B, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,11 (m, 1H), 9,06 (m, 2H), 8,53 (d, 2H), 8,22 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (m, 4H), 7,64 (t, 1H), 7,26 (m, 10H), 6,99 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,37 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 2,89 (m, 3H), 2,39 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

#### 65 Ejemplo 345

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por (R)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-fenilsulfanilmetil-butilamino)-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (m, 1H), 10,89 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,29 (m, 8H), 2,80 (m, 8H).

10

#### Ejemplo 346

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-(((1R)-2-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)etil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (m, 1H), 11,09 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,29 (m, 8H), 2,78 (m, 9H), 2,83 (m, 6H).

20

#### Ejemplo 347

25 (4R)-4-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-dimetil-5-(fenilsulfanil)pentanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por (4R)-4-((4-(aminosulfonil)-2-nitrofenil)amino)-N,N-dimetil-5-(fenilsulfanil)pentanamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,24 (m, 12H), 6,90 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,40 (m, 8H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,39 (m, 4H), 1,97 (m, 2H).

30

#### Ejemplo 348A

35

Una mezcla de (2E,4R)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-(fenilsulfanil)pent-2-enoato de terc-butilo, preparado como se describe en el documento WO02/24636, (14 g) y cloruro de tris(trifenilfosfina) rodio (catalizador de Wilkinson) (2 g) en tolueno (250 ml) a 45 °C se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 48 horas, se filtró a través de gel de sílice y se concentró.

40

#### Ejemplo 348B

El EJEMPLO 348A (6,3 g) en diclorometano a 25 °C se trató con ácido meta-cloroperbenzoico (8,8 g), se agitó durante 6 horas, se vertió en acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico acuoso y salmuera y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

45

#### Ejemplo 348C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 348B en el EJEMPLO 1C.

50

#### Ejemplo 348D

El EJEMPLO 348C (5,1 g), clorhidrato de dimetilamina (2,33 g), EDAC.HCl (8,21 g), DMAP (1,74 g) y TEA (3,97 ml) en diclorometano (75 ml) a 25 °C se agitó durante 24 horas, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10%/acetato de etilo.

55

#### Ejemplo 348E

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 348D en el EJEMPLO 18F.

#### Ejemplo 348F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 348E en el EJEMPLO 21D.

65

#### Ejemplo 348G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonil)metil)butil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfonil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 348F en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,14 (m, 1H), 10,90 (m, 1H), 9,82 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,45 (m, 12H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,68 (m, 6H), 1,71 (m, 4H).

10

#### Ejemplo 349

2-(((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfonil)butil)metil)amino)-N,N-dimetilacetamida

15

Una mezcla del EJEMPLO 26H (45 mg), 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (50 mg) y DIEA (0,2 ml) en dioxano (1 ml) a 80 °C se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con NH<sub>3</sub> 7 M al 5% en metanol/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,13 (m, 1H), 11,31 (m, 1H), 9,58 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,27 (m, 8H), 2,88 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,22 (m, 2H).

20

#### Ejemplo 350

(3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfonil)butanamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por terc-butilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,03 (m, 1H), 9,58 (m, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 2,98 (m, 8H), 2,62 (dd, 2H), 1,15 (s, 9H).

30

#### Ejemplo 351

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,N-diisopropil-4-(fenilsulfonil)butanamida

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por diisopropilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (m, 1H), 9,61 (m, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,96 (m, 3H), 2,98 (m, 8H), 2,84 (m, 2H), 1,14 (m, 12H).

40

#### Ejemplo 352

(3R)-N-(terc-butil)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfonil)butanamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por N-metil-terc-butilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (m, 1H), 9,59 (m, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 2,98 (m, 8H), 2,80 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

#### Ejemplo 353

50

(3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-isopropil-N-metil-4-(fenilsulfonil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por N-metilisopropilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (m, 1H), 9,62 (m, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,25 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 2,98 (m, 8H), 2,72 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 0,99 (m, 6H).

55

#### Ejemplo 354

60

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-3-oxo-1-((fenilsulfonil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por piperidina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (m, 1H), 9,62 (m, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,25 (m, 10H),

65

6,93 (d, 2H), 4,44 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,99 (m, 8H), 3,00 (dd, 2H), 2,75 (dd, 2H), 1,42 (m, 6H).

#### Ejemplo 355A

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por (5R)-5-((4-(aminosulfonil)-2-nitrofenil)amino)-6-(fenilsulfanil)hexilcarbamato de terc-butilo (preparado como se describe en el documento WO 02/24636, en el EJEMPLO 2D).

#### Ejemplo 355B

- 10 Una mezcla del EJEMPLO 355A (100 mg) y TFA (1 ml) en diclorometano (1 ml) a 25 °C se agitaron durante 2 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con (NH<sub>3</sub> 7 M en metanol) al 5-10%/diclorometano.

#### Ejemplo 355C

N-((5R)-5-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-6-(fenilsulfanil)hexil)-2-(dimetilamino)acetamida

- 20 Una mezcla del EJEMPLO 355B (50 mg), N,N-dimetilglicina (23 mg), EDAC.HCl (42 mg) y DMAP (27,2 mg) en diclorometano (2 ml) a 25 °C se agitó durante 18 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con NH<sub>3</sub> 7 M al 5-10% en metanol/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 11,53 (m, 1H), 9,92 (m, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,22 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,12 (m, 8H), 2,84 (m, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,34 (m, 4H).
- 25

#### Ejemplo 356

- 30 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N,Ndimetil-4-(fenilsulfanil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por dimetilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,83 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,45 (m, 7H), 7,18 (m 6H), 6,90 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,96 (dd, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (dd, 2H), 2,45 (m 2H).

35

#### Ejemplo 357

- 40 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1,1-dióxido de tiomorfolina, preparado como se describe en J. Med. Chem 1994, 37, 913-933, en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 13H), 6,83 (d, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 3,18 (m, 8H), 3,04 (m, 3H), 2,89 (dd, 2H), 2,40 (m, 2H).

45

#### Ejemplo 358

- 50 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-4-(fenilsulfanil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por NH<sub>3</sub> 0,5 M en dioxano en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,57 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 13H), 6,83 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,60 (m, 4H), 2,40 (m, 2H).

55

#### Ejemplo 359

- 60 (3R)-3-(4-(((4-(4'-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclopropil-4-(fenilsulfanil)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por ciclopropilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,60 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,83 (d, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,20 (m, 5H), 2,56 (m, 4H), 2,40 (m 2H), 0,54 (m, 2H), 0,29 (m, 2H).

#### Ejemplo 360

(3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-ciclobutil-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por ciclobutilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,85 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,20 (m, 5H), 2,57 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,58 (m, 2H).

#### 10 Ejemplo 361

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1-metilpiperazina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (m, 1H), 10,52 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,37 (m, 3H), 3,96 (m, 4H), 3,28 (m, 6H), 3,20 (m, 5H), 2,88 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,54 (m, 2H).

#### 20 Ejemplo 362

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por morfolina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,69 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,86 (d, 2H), 4,39 (m, 2H), 3,44 (m, 13H), 3,32 (m, 2H), 2,98 (dd, 2H), 2,77 (dd, 2H), 2,40 (m, 2H).

#### Ejemplo 363

- 30 4-(((1R)-3-(azetidín-1-il)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por azetidina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,71 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,31 (m, 12H), 6,86 (d, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,64 (dd, 2H), 2,52 (dd, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).

#### Ejemplo 364

- 40 (3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-(2-(morfolin-4-il)etil)-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 4-(2-aminoetil)morfolina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,52 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,24 (m, 10H), 6,92 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 3,39 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (m, 2H).

#### Ejemplo 365

- 50 (3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitroanilino)-N-metil-4-(fenilsulfanil)butanamida

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por metilamina en el EJEMPLO 28, <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,32 (m, 12H), 6,83 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,61 (m, 4H), 2,53 (d, 3H), 2,40 (m, 2H).

#### Ejemplo 366

- 60 4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)aminol)-N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por NH<sub>3</sub> 7 M en metanol en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,43 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,31 (m, 12H), 6,93 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,12 (m, 5H), 2,87 (t, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 2H).

**Ejemplo 367**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-ciano-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por cianuro sódico en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,31 (m, 12H), 7,04 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,22 (m, 5H), 2,60 (t, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,09 (m, 2H).

**10 Ejemplo 368**

4-(((1R)-3-(terc-butilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por terc-butilamina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,94 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,23 (m, 10H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,27 (m, 5H), 2,89 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,24 (s, 9H).

**20 Ejemplo 369**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por ciclopropilamina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,84 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,27 (m, 5H), 3,09 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 0,70 (m, 2H).

**30 Ejemplo 370**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(ciclobutilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por ciclobutilamina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,88 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,86 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,76 (m, 2H).

**40 Ejemplo 371**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por dietilamina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,99 (m, 1H), 10,08 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,08 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,17 (m, 6H).

**50 Ejemplo 372**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por N-metilisopropilamina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,89 (m, 1H), 9,96 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,60 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,19 (m, 6H).

**60 Ejemplo 373**

4-(((1R)-3-(terc-butil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por N-metil-terc-butilamina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,84 (m, 1H), 9,70 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,86 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,29 (d, 9H).

5 **Ejemplo 374**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperidin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por piperidina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,95 (m, 1H), 9,97 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,35 (m, 2H).

15 **Ejemplo 375**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 4-hidroxipiperidina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,85 (m, 1H), 9,98 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,93 (m, 3H), 3,27 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,70 (m, 2H).

25 **Ejemplo 376**

4-(((1R)-3-(4-acetilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1-acetilpiperazina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,69 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,27 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,85 (m, 6H), 2,22 (m, 2H), 2,02 (s, 3H).

35 **Ejemplo 377**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(tiomorfolin-4-il)propil)amino)bencenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por tiomorfolina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,69 (m, 1H), 10,55 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,41 (m, 4H), 3,17 (m, 9H), 2,82 (m, 4H), 2,22 (m, 2H).

45 **Ejemplo 378**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2-(morfolin-4-il)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 4-(2-aminoetil)morfolina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,63 (m, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,27 (m, 6H), 3,05 (m, 6H), 2,82 (m, 4H), 2,17 (m, 2H).

55 **Ejemplo 379A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1-piperazinacaboxilato de terc-butilo en el ejemplo 35B.

**Ejemplo 379B**

60

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piperazin-1-il)propil)amino)bencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 379A en el EJEMPLO 29A. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,90 (m, 1H), 9,50 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H),



7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,22 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,40 (m, 6H), 3,17 (m, 10H), 2,86 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

#### Ejemplo 380

5

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((3R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por (S)-3-hidroxi-pirrolidina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,73 (m, 1H), 10,26 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,17 (m, 6H), 3,03 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

#### Ejemplo 381A

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 3(R)-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina en el ejemplo 35B.

#### Ejemplo 381B

20

4-(((1R)-3-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 381A en el EJEMPLO 29A. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 11,09 (m, 1H), 10,92 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 3H), 3,88 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,27 (m, 6H), 3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,22 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

#### Ejemplo 382

30

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 3-hidroxi-azetidina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,73 (m, 1H), 10,23 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,26 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,86 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

#### Ejemplo 383

40

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-metilpiperazin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1-metilpiperazina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,91 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,54 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,40 (m, 6H), 3,27 (m, 8H), 2,86 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,21 (m, 2H).

#### Ejemplo 384

50

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(1,1-dioxido-tiomorfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1,1-dióxido de tiomorfolina, preparado como se describe en J. Med. Chem 1994, 37, 913-933, en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (m, 1H), 10,97 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,23 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,55 (m, 5H), 3,24 (m, 8H), 2,89 (m, 4H), 1,98 (m, 2H).

#### Ejemplo 385

60

4-(((1R)-3-(1,3-benzodioxol-5-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 3,4-metilenodioxianilina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H),

7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 9H), 6,93 (m, 4H), 6,07 (s, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,28 (m, 9H), 2,85 (m, 4H), 2,15 (m, 2H).

#### Ejemplo 386

5

4-(((1R)-3-((1,3-benzodioxol-4-ilmetil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 3,4-metilenodioxibencilamina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 9H), 6,90 (m, 4H), 6,02 (s, 2H), 4,34 (m, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,16 (m, 2H).

#### Ejemplo 387

15

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-2-ilmetil)amino)propil)amino)benzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2-aminometilpiridina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 11,57 (m, 1H), 9,46 (m, 3H), 8,53 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,24 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,22 (m, 2H).

#### Ejemplo 388

25

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((2-(piridin-2-il)etil)amino)propil)amino)benzenosulfonamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2-aminoetilpiridina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 11,36 (m, 1H), 9,29 (m, 3H), 8,62 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,18 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,31 (m, 7H), 3,05 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,18 (m, 2H).

#### Ejemplo 389

35

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-((piridin-4-ilmetil)amino)propil)amino)benzenosulfonamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 4-aminometilpiridina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,08 (m, 1H), 11,30 (m, 1H), 9,85 (m, 2H), 9,17 (m, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,19 (m, 9H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,29 (m, 6H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,23 (m, 2H).

#### Ejemplo 390

45

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-ilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 4-aminomorfolina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (m, 1H), 11,55 (m, 1H), 9,39 (m, 3H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,92 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,31 (m, 9H), 3,05 (m, 4H), 2,84 (m, 4H), 2,33 (m, 2H).

#### Ejemplo 391

55

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(metil(piridin-4-il)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por N-metil-4-aminopiridina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,83 (m, 1H), 8,68 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,19 (t, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,74 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,87 (m, 3H), 3,36 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 2,83 (d, 3H), 2,33 (m, 2H).

#### Ejemplo 392

65

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(piridin-3-ilamino)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 3-aminopiridina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,80 (m, 1H), 8,72 (m, 3H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,19 (m, 8H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,59 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,40 (m, 2H).

#### Ejemplo 393

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2,6-dimetilpiperidina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (m, 1H), 10,62 (m, 1H), 9,74 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,31 (m, 9H), 2,85 (d, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,26 (m, 6H).

#### Ejemplo 394

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por cis-2,6-dimetilpiperidina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 10,78 (m, 1H), 9,80 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,31 (m, 9H), 2,85 (d, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,26 (m, 6H).

#### Ejemplo 395

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-ilamino)propil)amino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 1-aminopirrolidina en el ejemplo 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (m, 1H), 10,86 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,25 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,31 (m, 10H), 2,85 (d, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,11 (m, 4H).

#### Ejemplo 396A

Una mezcla de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de terc-butilo (2 g), clorhidrato de metoxilamina (0,85 g) y acetato potásico (0,98 g) en etanol (40 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se usó sin purificación adicional.

#### Ejemplo 396B

Una mezcla del EJEMPLO 396A (2,1 g) y TFA (10 ml) en diclorometano (10 ml) a 25 °C se agitó durante 4 horas y se concentró.

#### Ejemplo 396C

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(4-(metoxiimino)piperidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por el EJEMPLO 396B en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,32 (m, 10H), 6,87 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,32 (m, 10H), 2,73 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,25 (m, 4H), 1,91 (m, 2H).

#### Ejemplo 397

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(2Htetrazol-5-il)propil)amino)benzenosulfonamida

Una mezcla del EJEMPLO 367 (80 mg), azida sódica (33 mg) y cloruro de amonio (27 mg) en DMF (2 ml) a 110 °C

se agitó durante 18 horas, se trató con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 3%/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (m, 1H), 10,15 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (m, 5H), 2,98 (t, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

#### Ejemplo 398A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-bromo-3-trifluorometilbenzenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

#### Ejemplo 398B

Una mezcla del EJEMPLO 27B (2 g) y dietilamina (5 ml) en THF (20 ml) a 25 °C se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con (NH<sub>3</sub> 7 M en metanol) al 3%/diclorometano.

#### Ejemplo 398C

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B y 164A por el EJEMPLO 398A y el EJEMPLO 398B, respectivamente, en el EJEMPLO 164C.

#### Ejemplo 398D

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27D por el EJEMPLO 398C en el EJEMPLO 27E.

#### Ejemplo 398E

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27E por el EJEMPLO 398D en el EJEMPLO 34.

#### Ejemplo 398F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34 por el EJEMPLO 398E en el EJEMPLO 35A.

#### Ejemplo 398G

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y diisopropilamina, respectivamente, en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (m, 1H), 11,07 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,27 (m, 8H), 6,93 (t, 2H), 6,08 (d, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,22 (m, 12H).

#### Ejemplo 399

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A por el EJEMPLO 398F en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (m, 1H), 11,11 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,26 (m, 6H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,99 (d, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,31 (m, 5H), 2,88 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,18 (m, 6H).

#### Ejemplo 400

4-(((1R)-3-(bis(2-hidroxi)etil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por dietanolamina en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (d, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,41 (m, 11H), 7,10 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,49 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,33 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 2H).

#### Ejemplo 401A

Una mezcla de 1-bromo-2-(trifluorometoxi)benzeno (5 g) y ácido clorosulfónico (30 ml) a 85 °C se agitó durante 18

horas, se trató con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró. El concentrado en IPA (200 ml) a 0 °C se trató con hidróxido de amonio al 38% (50 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo (200 ml) y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró.

5

**Ejemplo 401B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 401A en el EJEMPLO 2D.

10

**Ejemplo 401C**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 401B en el EJEMPLO 164C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,92 (m, 1H), 11,12 (m, 1H), 10,18 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,08 (m, 6H), 6,73 (d, 2H), 5,86 (d, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 1,95 (m, 2H).

20

**Ejemplo 402**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(isopropil(metil)amino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y metilisopropilamina, respectivamente, en el EJEMPLO 35B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,96 (m, 1H), 11,40 (m, 1H), 10,39 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,28 (m, 7H), 6,93 (m, 3H), 6,03 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,04 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,19 (m, 6H).

30

**Ejemplo 403**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dietilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y dietilamina, respectivamente, en el EJEMPLO 35B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,96 (m, 1H), 11,28 (m, 1H), 10,30 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,28 (m, 7H), 6,93 (m, 3H), 6,06 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,17 (m, 6H).

40

**Ejemplo 404**

N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por 2,5-dimetilpirrolidina, en el EJEMPLO 35B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,10 (m, 1H), 11,41 (m, 1H), 10,55 (m, 1H), 9,88 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,24 (m, 8H), 6,93 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,26 (m, 7H), 2,83 (d, 2H), 2,16 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (m, 6H).

50

**Ejemplo 405**

4-(((1R)-3-amino-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A e isopropilamina por el EJEMPLO 398F y  $\text{NH}_3$  7 M en metanol, respectivamente, en el EJEMPLO 35B.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,29 (m, 7H), 6,77 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,99 (m, 2H).

60

**Ejemplo 406A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-2-trifluorometilbencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

65

**Ejemplo 406B**

5 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 406A en el EJEMPLO 164C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,26 (m, 11H), 6,78 (m, 3H), 6,56 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,12 (m, 5H), 3,06 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,36 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

**Ejemplo 407A**

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 407B**

20 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-fluorobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 407A en el EJEMPLO 164C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,69 (d, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (m, 12H), 6,77 (m, 2H), 6,44 (t, 1H), 5,90 (d, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,10 (m, 9H), 2,79 (m, 4H), 2,36 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

**Ejemplo 408A**

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-2-trifluorometoxibencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 408B**

30 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 847398A en el EJEMPLO 164C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31 (m, 12H), 6,81 (m, 2H), 6,39 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,17 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 2,40 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

**Ejemplo 409A**

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-2,5-difluorobencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 409B**

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2,5-difluorobencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 409A en el EJEMPLO 164C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,73 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,31 (m, 10H), 6,80 (d, 2H), 6,20 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,14 (m, 6H), 2,94 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

**Ejemplo 410A**

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-bromo-3-metilbencenosulfonamida en el EJEMPLO 2D.

**Ejemplo 410B**

60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-metilbencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 410A en el EJEMPLO 164C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,29 (m, 10H), 6,83 (d, 2H), 6,34 (d, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,52 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,15 (m, 8H), 2,64 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m,

1H).

#### Ejemplo 411

5 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(diisopropilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 307C y el EJEMPLO 29D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,25 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,19 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,22 (m, 8H), 1,66 (m, 4H), 1,19 (m, 12H), 0,89 (m, 4H).

#### Ejemplo 412

15 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5R)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por (2R,5R)-(-)-trans-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999, 64, 1979-1985, en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (m, 8H), 6,99 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,14 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,09 (m, 4H), 1,24 (m, 4H).

#### Ejemplo 413

25 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2S,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por (2S,5S)-(+)-trans-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999, 64, 1979-1985, en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (d, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (m, 8H), 6,94 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,09 (m, 4H), 1,24 (m, 4H).

#### Ejemplo 414

35 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo isopropilamina por (2S,5R)-cis-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999, 64, 1979-1985, en el EJEMPLO 35B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,27 (m, 8H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (d, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,28 (m, 8H), 2,40 (m, 6H), 2,12 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,21 (m, 4H).

#### Ejemplo 415A

45 Una mezcla de cloruro de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzenosulfonilo (0,46 g), ácido sulfúrico concentrado (6 ml) y ácido nítrico al 90% (3 ml) a 110 °C se agitó durante 18 horas, se vertió en hielo agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 415B

50 El EJEMPLO 415A (0,5 g) en IPA (25 ml) y THF (25 ml) a -78 °C se trató con hidróxido de amonio al 38% (10 ml), se agitó durante 3 horas, se acidificó con HCl 12 M y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo y agua. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexano.

#### Ejemplo 415C

60 Una mezcla del EJEMPLO 415B (0,235 g), EJEMPLO 164A (0,224 g) y DIEA (1 ml) en dimetilacetamida (10 ml) a 50 °C se agitó durante 18 horas, se trató con acetato de etilo, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua, y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/diclorometano saturado con NH<sub>3</sub>.

#### Ejemplo 415D

65 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-

((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 415C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (m, 8H), 7,06 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,50 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,05 (m, 7H), 2,63 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 2,07 (m, 2H).

#### Ejemplo 416

10 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 415C y el EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,04 (m, 8H), 6,68 (d, 2H), 6,44 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 2,20 (m, 4H), 2,08 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,56 (m, 4H).

#### Ejemplo 417

20 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohepten-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-5-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 415C y el EJEMPLO 318C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,94 (m, 8H), 6,56 (d, 2H), 6,42 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 2,19 (m, 4H), 2,10 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,32 (m, 4H).

#### 30 Ejemplo 418A

Se trató cloruro de 3-fluoro-4-nitrobencenosulfonilo (1 g) en IPA (50 ml) a -15 °C con NH<sub>4</sub>OH al 38% (10 ml), se agitó durante 18 horas y se concentró. El concentrado se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de agua se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 418B

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 418A y el EJEMPLO 164A, respectivamente, en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 418C

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-3-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-4-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 418B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (d, 4H), 7,24 (dd, 1H), 7,14 (t, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,79 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,13 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,63 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 2,10 (m, 2H).

#### Ejemplo 419A

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-fluoro-4-nitrobencenosulfonilo por cloruro de 4-bromo-3,5-difluorobencenosulfonilo en el EJEMPLO 418A.

#### Ejemplo 419B

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por el EJEMPLO 419A en el EJEMPLO 2D.

#### Ejemplo 419C

65 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3,5-difluorobencenosulfonamida



Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 419B en el EJEMPLO 164C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (m, 1H), 11,43 (m, 1H), 10,48 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,33 (m, 12H), 6,93 (m, 2H), 6,03 (d, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (m, 6H), 2,08 (m, 2H).

5

#### Ejemplo 420A

Una mezcla de ácido 2-cloro-3-nitrobenzoico (5 g) y ácido clorosulfónico (30 ml) a 150 °C se agitó durante 72 horas, se trató con hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado en 1:1 de IPA/THF (200 ml) a -78 °C se trató con hidróxido de amonio al 38% (30 ml), se agitó durante 2 horas, se acidificó con HCl 12 M y se concentró. El concentrado se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

10

#### Ejemplo 420B

El EJEMPLO 420A (4,5 g) en metanol (300 ml) se trató con ácido sulfúrico concentrado (3 ml), se agitó a reflujo durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con agua y acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexano.

15

20

#### Ejemplo 420C

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 420B y el EJEMPLO 164A, respectivamente, en el EJEMPLO 21D.

25

#### Ejemplo 420D

5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoato de metilo

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 420C y el EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (m, 7H), 6,76 (d, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,10 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

35

#### Ejemplo 421

Ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 420C en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,16 (m, 11H), 6,71 (d, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,05 (m, 6H), 2,82 (m, 2H), 2,49 (m, 6H), 2,32 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H).

45

#### Ejemplo 422

ácido 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico

50

El EJEMPLO 421 (60 mg) en THF (1 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (10 mg), se agitó a 25 °C durante 18 horas y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (m, 1H), 9,13 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,17 (m, 6H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (m, 6H), 2,12 (m, 2H), 2,05 (m, 2H).

55

#### Ejemplo 423

ácido 5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonyl)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzoico

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 421 por el EJEMPLO 420D en el EJEMPLO 422, <sup>1</sup>H RMN (500

65

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (m, 1H), 9,21 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,40 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,09 (m, 4H), 7,01 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,17 (m, 6H), 2,79 (m, 6H), 2,26 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,70 (m, 4H).

#### 5 Ejemplo 424

5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida

- 10 El EJEMPLO 420D (100 mg) en NH<sub>3</sub> 7 M en metanol a 70 °C se agitó durante 48 horas en un vial cerrado herméticamente y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento sobre una columna Waters Symmetry C8 (25 mm x 100 mm, 7 μm de tamaño de partícula) con acetonitrilo al 10-100%/TFA acuoso al 0,1% durante 8 minutos a un caudal de 40 ml/minuto. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,46 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,96 (d, 2H),  
15 3,90 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,17 (m, 6H), 2,77 (m, 6H), 2,26 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

#### Ejemplo 425

- 20 5-(((4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 420D por el EJEMPLO 421 en el EJEMPLO 424, <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,94 (d, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,16 (m, 6H), 2,77 (m, 6H),  
25 2,11 (m, 2H).

#### Ejemplo 426A

- 30 Se trató ácido 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (5 g) en ácido sulfúrico concentrado (50 ml) a 0 °C se trató con nitrato de urea, preparado como se describe en Textbook of Practical Organic Chemistry; 1971, página 442, (5 g), se agitó durante 30 minutos y a 25 °C durante 12 horas, se vertió sobre hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado en metanol (300 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas y se concentró. El concentrado se trató con  
35 agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 426B

- 40 El EJEMPLO 426A (6 g) y paladio al 10% sobre carbono (0,6 g) en acetato de etilo (200 ml) a 25 °C se agitaron en una atmósfera de H<sub>2</sub> (413,69 kPa (60 psi)) durante 2 horas, se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 426C

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 848090A por el EJEMPLO 426B en el EJEMPLO 848090B.

#### Ejemplo 426D

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 426C y el EJEMPLO 164A, respectivamente, en el EJEMPLO 21D.

50

#### Ejemplo 426E

5-(((4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

55

- Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 426D y el EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,12 (m, 4H), 6,77 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,12 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,61 (m, 6H), 2,28 (m, 4H), 2,18 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,66 (m, 4H).

60

#### Ejemplo 427

5-(((4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 426D y el EJEMPLO 312D, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,39 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (t, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,12 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,88 (m, 4H), 2,60 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

#### Ejemplo 428

10 5-(((4-(9-((9'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)amino)sulfonil)-2-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 426D en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,24 (m, 6H), 6,79 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,12 (m, 8H), 2,95 (m, 2H), 2,61 (m, 6H), 2,40 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

#### Ejemplo 429A

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo Fmoc-D-Asp(O-terc-butil)-OH por Fmoc-D-Glu(O-terc-butil)-OH en el EJEMPLO 27A.

#### Ejemplo 429B

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27A por el EJEMPLO 429A en el EJEMPLO 27B.

#### Ejemplo 429C

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 429B en el EJEMPLO 29A.

#### Ejemplo 429D

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 29A y diisopropilamina por el EJEMPLO 429C y (2S,5R)-cis-2,5-dimetilpirrolidina, preparada como se describe en J. Org. Chem. 1999, 64, 1979-1985, respectivamente, en el EJEMPLO 29B.

#### Ejemplo 429E

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 429D en el EJEMPLO 398B.

#### Ejemplo 429F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 429E en el EJEMPLO 18F.

45 **Ejemplo 429G**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21C por el EJEMPLO 429F en el EJEMPLO 21D.

#### Ejemplo 429H

50 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-1-ciclohexen-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 429G y el EJEMPLO 307C, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,17 (m, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,18 (m, 6H), 6,96 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,68 (m, 8H), 1,28 (d, 6H).

60 **Ejemplo 430**

N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-1-((fenilsulfanil)metil)butil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida y el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 429G y el EJEMPLO 312D, respectivamente, en el

EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,11 (m, 1H), 10,54 (m, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,18 (m, 6H), 6,96 (d, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,84 (t, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,46 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,68 (m, 8H), 1,28 (d, 6H).

5 **Ejemplo 431**

3-((4-(4-(((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)amino)carbonil)fenil)piperazin-1-il)carbonil)fenilcarbarnato de terc-butilo

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 2-bromobenzoílo por cloruro de 2-terc-butoxicarbonilaminobenzoílo en el EJEMPLO 106B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,48 (s, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (dd, 2H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

15 **Ejemplo 432**

N-(4-(4-(3-(dimetilamino)benzoil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 2-bromobenzoílo por cloruro de 2-dimetilaminobenzoílo en el EJEMPLO 106B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,26 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,15 (dd, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,91 (s, 6H), 2,74 (s, 6H), 2,54 (s, 2H), 2,14 (m, 2H).

25 **Ejemplo 433A**

Este ejemplo se preparó sustituyendo (2R,4S)-3-((benciloxi)carbonil)-4-metil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona por (2S,4R)-3-((benciloxi)carbonil)-4-metil-2-fenil-1,3-oxazolidin-5-ona (preparada como se describe en Helv. Chim. Acta 1991, en el EJEMPLO 25A.

30

**Ejemplo 433B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25A por el EJEMPLO 433A en el EJEMPLO 21B.

35 **Ejemplo 433C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25B por el EJEMPLO 433B en el EJEMPLO 21C.

**Ejemplo 433D**

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 433C en el EJEMPLO 18B.

**Ejemplo 433E**

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25D por el EJEMPLO 433D en el EJEMPLO 21E.

**Ejemplo 433F**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25E por el EJEMPLO 433E en el EJEMPLO 21F.

50

**Ejemplo 433G**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 433F en el EJEMPLO 18C.

55 **Ejemplo 433H**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 25G por el EJEMPLO 433G en el EJEMPLO 25H.

**Ejemplo 433I**

60

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 433H en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,47 (m, 4H), 7,42 (m, 3H), 7,32 (m, 4H), 7,16 (dd, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,77 (d, 2H), 3,45 (d, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,95

(m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

#### Ejemplo 434

5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-metil-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 25H en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,20 (s a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,05 (dd, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,83 (d, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,39 (d, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,54 (s, 3H).

#### Ejemplo 435A

15 Se agitó 2-fluorobenzonitrilo (0,325 ml) en isoindolina/NMP (1 ml/2 ml) a 180 °C durante 10 minutos en un reactor de microondas, se vertió en éter dietílico (50 ml) y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La solución se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

#### Ejemplo 435B

20 El EJEMPLO 435A (200 mg) en tolueno (5 ml) a 25 °C se trató con DIBAL 1 M en diclorometano (1,1 ml), se agitó durante 30 minutos, se trató con metanol (3 ml), se vertió en HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

#### Ejemplo 435C

30 N-(4-(4-(2-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 130D por el EJEMPLO 435B en el EJEMPLO 130E. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s a, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,62 (AB cuad., 4H), 4,09 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 2,55 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,71 (m, 1H).

#### Ejemplo 436A

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo isoindolina por ciclohexilamina en el EJEMPLO 435A.

#### Ejemplo 436B

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 436A en el EJEMPLO 435B.

#### Ejemplo 436C

50 N-(4-(4-(2-(ciclohexilamino)encil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 436B en el EJEMPLO 128E. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,34 (m, 5H), 3,11 (m, 4H), 2,70 (s, 6H), 2,47 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,22 (m, 4H).

#### Ejemplo 437A

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo isoindolina por isopropilamina en el EJEMPLO 435A.

#### Ejemplo 437B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 437A en el EJEMPLO 435B.

#### Ejemplo 437C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-N-(4-(4-(2-(isopropilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 437B en el EJEMPLO 128E. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,82 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,49 (m, 3H), 3,39 (d, 2H), 3,31 (m, 5H), 3,11 (m, 4H), 3,08 (d, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,51 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,14 (d, 6H).

#### Ejemplo 438A

Este ejemplo se preparó sustituyendo isoindolina por bencilamina en el EJEMPLO 435A.

#### Ejemplo 438B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 438A en el EJEMPLO 435B.

#### Ejemplo 438C

N-(4-(4-(2-(bencilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 438B en el EJEMPLO 128E. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,18 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,29 (dd, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,39 (d, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 8H), 2,68 (s, 6H), 2,51 (m, 1H), 2,19 (m, 2H).

#### Ejemplo 439A

Este ejemplo se preparó sustituyendo isoindolina por piperidina en el EJEMPLO 435A.

#### Ejemplo 439B

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 439A en el EJEMPLO 435B.

#### Ejemplo 439C

4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-N-(4-(4-(2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-il)benzoil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-(metilsulfanil)benzaldehído por el EJEMPLO 439B en el EJEMPLO 128E. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,31 (m, 5H), 3,22 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,69 (s, 6H), 2,59 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,21 (m, 4H).

#### Ejemplo 440

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-ciclohexilamino-3-nitro-bencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s a, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 2,47 (m, 4H), 1,85 (d, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,19 (m, 4H), 0,99 (m, 2H).

#### Ejemplo 441

N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((ciclohexilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida por 4-ciclohexilmetilamino-3-nitrobencenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s a, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (dd, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,35 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 1,99 (d, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).

**Ejemplo 442**

5 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,43 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,17 (m, 4H), 6,80 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,85 (dd, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,47 (d, 2H), 1,18 (m, 2H).

**Ejemplo 443**

15 N-(4-(4-((1,1'-bifenil)-2-ilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoil)-3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 90C y 3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)benzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (s a, 1H), 8,75 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 6H), 7,17 (m, 3H), 6,80 (d, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,90 (s, 2H), 2,86 (dd, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (m, 2H).

**Ejemplo 444A**

30 Se trató cloruro de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzenosulfonilo (5 g) en THF (100 ml) se trató con NH<sub>4</sub>OH saturado a 0 °C, se agitó durante 30 minutos y se concentró. El concentrado en acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexanos.

**Ejemplo 444B**

35 Una mezcla del EJEMPLO 444A (1,5 g) y 2-(fenilsulfanil)etanamina (1,06 g) en DMSO (17 ml) se trató con TEA (0,97 ml), se calentó a 145 °C durante 18 horas, se enfrió a 25 °C, se vertió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

**Ejemplo 444C**

45 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 444B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,40 (dd, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,50 (s, 1H), 2,40 (m, 4H).

**Ejemplo 445A**

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO02/24636, por el EJEMPLO 444A en el EJEMPLO 20D.

**Ejemplo 445B**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 445A en el EJEMPLO 18F.

**Ejemplo 445C**

60 N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-1-((fenilsulfanil)metil)-3-(pirrolidin-1-il)propil)amino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el EJEMPLO 445B en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,90 (s a,

1H), 7,94 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (s, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,87 (d, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,28 (m, 2H).

#### 5 Ejemplo 446A

Se trató ácido 4-cloronicotínico (5 g) en 1:1 de metanol/acetato de etilo (200 ml) con trimetilsilildiazometano 2 M (25 ml) y se concentró.

#### 10 Ejemplo 446B

Una mezcla del EJEMPLO 446A (4,88 g), ácido 4-clorobencenoborónico (5,15 g), KF (5,45 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (260 mg) y tri-terc-butilfosfina en THF (80 ml) a 25 °C se agitó durante 3 días, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

#### 15 Ejemplo 446C

El EJEMPLO 446B (3,4 g) en THF (50 ml) a 0 °C se trató con LiAlH<sub>4</sub> 1 M en THF (14 ml), se agitó a 25 °C durante 1 hora, se inactivó con agua (5 ml) y NaOH 1 M (20 ml), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo.

#### Ejemplo 446D

El EJEMPLO 446C (530 mg) en acetonitrilo (15 ml) a 0 °C se trató con piridina (0,315 ml) y dibromotrifetilfosforano (1,32 g), se agitó a 25 °C durante 1 hora y se vertió en Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (100 ml) y acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de acetato de etilo/hexanos.

#### Ejemplo 446E

Este ejemplo se preparó sustituyendo bromuro de 2-bromobencilo por el EJEMPLO 446D en el EJEMPLO 2A.

#### Ejemplo 446F

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1B por el EJEMPLO 446E en el EJEMPLO 1C.

#### Ejemplo 446G

40 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 446F en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (dd, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 45 3,32 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,71 (s, 6H), 2,42 (m, 4H), 2,16 (m, 2H).

#### Ejemplo 447

50 N-(4-(4-((4-(4-clorofenil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-9-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C y 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzeno-sulfonamida por el EJEMPLO 446F y 4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, preparada como se describe en el documento WO 02/24636, respectivamente, en el EJEMPLO 2D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (dd, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,63 (s, 4H), 3,22 (s, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,75-2,55 (m, 6H), 2,42 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

#### 60 Ejemplo 448A

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-fluorobenzotrifluoruro por 2,6-difluorobenzotrifluoruro en el EJEMPLO 18D.

#### Ejemplo 448B

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18D por el EJEMPLO 448A en el EJEMPLO 18E.



**Ejemplo 448C**

Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18E por el EJEMPLO 448B en el EJEMPLO 18F.

5

**Ejemplo 448D**

N-(4-(4-(4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-2-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

10

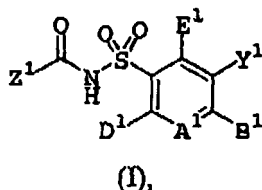
Este ejemplo se preparó sustituyendo el EJEMPLO 1C por el EJEMPLO 448C en el EJEMPLO 1D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (d, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,52 (m, 4H), 2,21 (m, 2H).

15

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de

5 (a) un compuesto que tiene la fórmula (I)



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

- 10  $A^1$  es  $C(A^2)$ ;  
 $A^2$  es H, F, CN,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NH_2$  o  $C(O)OCH_3$ ;  
 $B^1$  es  $R^1$ ,  $OR^1$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$  o  $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ;  
 $D^1$  es H, F, Cl o  $CF_3$ ;  
 $E^1$  es H, F o Cl;  
 $Y^1$  es H, CN,  $NO_2$ , F, Cl,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $NH_2$ ,  $C(O)NH_2$ , o  
15  $B^1$  e  $Y^1$ , junto con los átomos a los que están unidos, son imidazol o triazol;  
 $R^1$  es fenilo, pirrolilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piperidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotiopiranoilo o  $R^5$ ;  
 $R^5$  es alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$ , alquilo  $C_3$ , alquilo  $C_4$ , alquilo  $C_5$  o alquilo  $C_6$ , cada uno de los cuales está sin  
20 sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes espiroalquilo  $C_4$ , espiroalquilo  $C_5$ ,  $R^7$ ,  $OR^7$ ,  $SR^7$ ,  
 $SO_2R^7$ ,  $NHR^7$ ,  $N(R^7)_2$ ,  $C(O)R^7$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^7$ ,  $NHC(O)R^7$ ,  $NHSO_2R^c$ ,  $NHC(O)OR^7$ ,  $NHC(O)NH_2$ ,  
 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ , OH,  $C(O)OH$  o  $NH_2$  independientemente seleccionados;  
 $R^7$  es fenilo, furanoilo, imidazolilo, piridinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, 1,3-benzodioxolilo,  
25 1,3-benzotiazol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, azetidinoilo, morfolinoilo, piperazinoilo, piperidinoilo,  
tiomorfolinoilo, tiomorfolinilsulfona-7-azabicyclo[2.2.1]heptanoilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanoilo, 4,5-dihidro-1H-  
imidazolil 2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1] heptanoilo, 1,4,5,6-tetrahidropirimidinilo o  $R^{11}$ ;  
 $R^{11}$  es alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$ , alquilo  $C_3$  o alquilo  $C_4$ , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con  
uno o dos o tres sustituyentes  $R^{12}$ ,  $OR^{12}$ ,  $N(R^{12})_2$ ,  $C(O)N(R^{12})_2$ , OH,  $C(O)OH$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ , F, Cl, Br o I  
independientemente seleccionados;  
 $R^{12}$  es 1,3-benzodioxolilo, piridinilo, morfolinoilo o alquilo  $C_1$ ;  
30  $Z^1$  es fenilo o piridinilo, cada uno de los cuales está sustituido con ciclohexenoilo, piperazinoilo, piperidinoilo,  
1,2,3,6-tetrahidropiridinilo o octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo, cada uno de los cuales está sustituido con  $CH_2R^{37}$ ,  
 $C$  (espiroalquil  $C_2$ )( $R^{37}$ ) o  $C(O)R^{37}$ ;  
 $R^{37}$  es fenilo, naftil imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, ciclopentenoilo, ciclohexanoilo, cicloheptenoilo, ciclooctenoilo o  
35 3,6-dihidro-2H-piranoilo, cada uno de los cuales está sustituido con  $R^{41}$ ,  $NHR^{41}$ ,  $N(R^{41})_2$ ,  $NHC(O)OR^{41}$  o  $SR^{41}$ ;  
 $R^{41}$  es fenilo, naftilo, ciclohexilo, morfolinoilo, piperidinoilo, tienilo, piridinilo, quinolinoilo, benzofuranoilo, 1,3-  
benzodioxolilo, isoindolinoilo, 1,3-oxazolidin-2-onilo o  $R^{45}$ ;  
 $R^{45}$  es alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$ , alquilo  $C_3$  o alquilo  $C_4$ , cada uno de los cuales está sustituido con fenilo; donde  
los restos representados por  $B^1$  e  $Y^1$  juntos están sustituidos con alquilo  $C_2$ , alquilo  $C_3$  o alquilo  $C_4$ , cada uno  
de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes  $SR^{55}$  o  $N(R^{55})_2$  independientemente seleccionados,  
40 donde  $R^{55}$  se selecciona independientemente entre fenilo o alquilo  $C_1$ ;  
los restos representados por  $R^1$  están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  
 $SO_2R^{50}$ ,  $CO(O)R^{50}$  o  $OCF_3$  independientemente seleccionados, donde  $R^{50}$  es fenilo, alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$ ,  
alquilo  $C_3$  o alquilo  $C_4$ ;  
los restos representados por  $R^7$  están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes  $R^{50}$ ,  $OR^{50}$ ,  
45  $C(O)NHSO_2R^{50}$ ,  $CO(O)R^{50}$ ,  $C(O)R^{50}$ ,  $C(O)OH$ ,  $C(O)NHOH$ , OH,  $NH_2$ , F, Cl, Br o I independientemente  
seleccionados,  
donde  $R^{50}$  es fenilo, tetrazolilo o  $R^{54}$ , donde  $R^{54}$  es alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$  o alquilo  $C_3$ , cada uno de los cuales  
está sin sustituir o sustituido con fenilo:  
los restos fenilo y piridinilo de  $Z^1$  están adicionalmente sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes  
50 F, Br, Cl o I independientemente seleccionados;  
los restos ciclohexenoilo, piperazinoilo, piperidinoilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo y octahidropirrol[3,4-c]pirrolilo de  
 $Z^1$  están adicionalmente sin sustituir o sustituidos con  $OR^{54}$ , donde  $R^{54}$  es alquilo  $C_1$  o alquilo  $C_2$ , cada uno de  
los cuales está sin sustituir o sustituido con  $N$ (alquil  $C_1$ )<sub>2</sub>, morfolinoilo, piperidinoilo o piperidinoilo,  
los restos representados por  $R^{37}$  están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo  $C_1$ , F, Br,  
55 Cl o I independientemente seleccionados; y  
los restos representados por  $R^{41}$  están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes  $R^{30}$ ,  $OR^{50}$ ,  $SR^{50}$ ,  
 $N(R^{50})_2$ ,  $SO_2R^{50}$ , CN,  $CF_3$ , F, Cl, Br o I independientemente seleccionados, donde  $R^{50}$  es fenilo o  $R^{54}$ , donde  
 $R^{54}$  es alquilo  $C_1$ , alquilo  $C_2$  o alquilo  $C_3$ , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con  $N$ (alquil  $C_1$ )<sub>2</sub>  
o morfolinoilo; y

(b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o mas agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, decarbazina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etoposido, fludarabina, irinotecán, hidroxidoxorubicina, vincristina, prednisona, paclitaxel, rapamicina y rituximab.

5 2. La combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el uno o mas agentes terapéuticos adicionales es rituximab.

10 3. El uso de la combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, procesos linfoides malignos de origen celular T o B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer ovárico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente que tiene necesidad de tal tratamiento.

15 4. La combinación farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)-propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad terapéuticamente eficaz de rituximab.