

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 617**

51 Int. Cl.:

C07D 209/08	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 211/58	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 213/84	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 235/06	(2006.01)		
C07D 277/24	(2006.01)		
C07D 309/04	(2006.01)		
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 10722500 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2507211**

54 Título: **Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunes y autoinmunes**

30 Prioridad:

04.12.2009 US 631367

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

22.08.2014

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**BRUNCKO, MILAN;
DAI, YUJIA;
DING, HONG;
DOHERTY, GEORGE A.;
ELMORE, STEVEN W.;
HASVOLD, LISA;
HEXAMER, LAURA;
KUNZER, AARON;
MANTEI, ROBERT A.;
MCCLELLAN, WILLIAM J.;
PARK, CHANG H.;
PARK, CHEOL-MIN;
PETROS, ANDREW M.;
SONG, XIAOHONG;
SOUERS, ANDREW J.;
SULLIVAN, GERARD M.;
TAO, ZHI-FU;
WANG, GARY T.;
WANG, LE;
WANG, XILU;
WENDT, MICHAEL D. y
HANSEN, TODD M.**

ES 2 487 617 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 617**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 10722500 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2507211**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 487 617 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

Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunes y autoinmunes

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, a las composiciones que contienen los compuestos, y a dichos compuestos para su uso en métodos de tratar enfermedades en las que se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

10

Antecedente de la invención

Las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 están asociadas a numerosas enfermedades. Existente, por tanto, una necesidad conocida en la técnica terapéutica de compuestos que inhiban la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

15

La expresión en exceso de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los anteriores en varios cánceres y trastornos del sistema inmune.

20

La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de bazo, y similares se describe en el documento de patente de titularidad compartida PCT US 2004/36770, publicada como documento 2005/049593, y el documento PCT US 2004/37911, publicada como documento 2005/024636.

25

La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunes y autoinmunes se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y en New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. La implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en el documento de patente de titularidad compartida PCT/US2008/083478, publicada como documento 2009/064938. La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo al trasplante de médula ósea se describe en la solicitud de patente de titularidad compartida con nº de serie 12/464.685, publicada como documento US 2010/0087436 A1.

30

35

Sumario de la invención

Una realización de esta invención, por tanto, se refiere a compuestos o a sus sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, donde el compuesto se seleccionado entre:

40

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 5-[[4-{{4-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)carbamoil]-3-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]fenil}piperazin-1-il)metil]-4-(4-clorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilatode terc-butilo;
 -({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[[4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 -({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida,
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[4-(4-oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil}sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-[[4-(4-oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil}sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[[4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 -({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;

65

4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilm etoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il) metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 5 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-metoxiciclohexil]metil]a mino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 2-[[3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 10 2-[[3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 2-[[3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-ni tro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 15 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 20 2-[[3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[trans-4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 25 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil]-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 30 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil] amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-il)metoxi]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4 -[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 35 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[2-(6-amino-5-cloropiridin-3-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-[[trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-[[cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulf onil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 40 2-[[3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfo-nil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N'-[[5-cloro-6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-[[3-cloro-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 45 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[2(S)-4-(oxetan-3-il)moifolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((5-nitro-6-[[tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]piridin-3-il)metil]sulfonil]benzamida;
 50 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[2-oxaspiro[3.5]non-7-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 55 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[cis-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-[[trans-4-hidroxi-4-metilci clohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-[[6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-[[4-(metoximetil)ciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]amino)-3-nitrofenil]sulfo-nil]benzamida;
 60 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[3(R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[3(S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 65 N-[[4-[[2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il) benzoi]sulfamoil]-2-nitrofenil]morfolina-4-carboxamida; y

N-[4-{{2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoil}sulfamoil]-2-nitrofenil]-4-cyanopiperidina-1-carboxamida.

5 Otra realización adicional se refiere a 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{{(3R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfoniil]benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

10 Otra realización se refiere a compuestos para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

15 Los compuestos de la invención son útiles en un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

20 Los compuestos de la invención son útiles en un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

Descripción detallada de la invención

35 Los restos variables en el presente documento están representados por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden realizar de manera específica.

40 Se supone que se entenderá que se mantienen las valencias correctas para todos los restos y combinaciones de los mismos, de forma que los restos monovalentes que tengan más de un átomo se tomen de izquierda a derecha y están unidos por sus extremos, y que los restos divalentes también se tomen de izquierda a derecha.

También se supone que se entenderá que una realización concreta de un resto variable en el presente documento puede ser igual o diferente que en otra realización específica que tenga el mismo identificador.

45 El término "grupo protector de NH", tal como se usa en el presente documento, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofenilto, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-cclorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, y trifenilsililo.

55 El término "grupo protector de C(O)OH", tal como se usa en el presente documento, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, parametenosulfoniilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropiraniil 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiometilo, 2-metiltoetilo, feniltiometilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, tercbutildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmetoxifenilsililo.

65 El término "grupo protector de OH u SH", tal como se usa en el presente documento, significa 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-sulfonil)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, bencil (fenilmetil), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurfurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmetoxifenilsililo.

Compuestos

Los isómeros geométricos pueden existir en los presentes compuestos. Los compuestos de la presente invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces nitrógeno-carbono en la configuración E o Z, donde el término "E" representa los sustituyentes de orden superior en los lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno, y el término "Z" representa los sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno, tal como se determina a por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como configuración cis o trans. Adicionalmente, la invención contempla los diferentes isómeros y sus mezclas resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un sistema de anillo tipo adamantano. Dos sustituyentes alrededor de un único anillo dentro de un sistema de anillo tipo adamantano se distinguen por estar en configuración relativa E o Z. Para ejemplos, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel, y S.H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica en configuración R o S, donde los términos "R" y "S" son según definen las recomendaciones de la IUPAC de 1974 en su sección E, Estereoquímica básica, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen tomos de carbono sustituidos de manera asimétrica con idénticas cantidades de configuraciones R y S son racémicos respecto a dichos átomos de carbono. Los átomos con un exceso de una configuración con respecto a la otra se asignan a la configuración presente con mayor porcentaje, preferentemente con un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferentemente un exceso de aproximadamente 95%-99%, y aún más preferiblemente y exceso de más de aproximadamente 99%. Por consiguiente, la presente invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Compuestos enriquecidos o marcados isotópicamente

Los compuestos de la invención pueden existir en una forma etiquetada con isótopos o enriquecida en isótopos que contienen uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra con mayor abundancia en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o isótopos no radioactivos. Los isótopos de átomos tales como el hidrógeno, carbono, fosforo, azufre, flúor, cloro, y yodo incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I . Los compuestos que contienen isótopos diferentes de estos y/u otros átomos están incluidos en el alcance de la presente invención.

En otra realización, los compuestos etiquetados con un isótopo contienen los isótopos deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos etiquetados con isótopos de la presente invención se pueden preparar por los métodos generales bien conocidos de las personas normalmente expertas en la materia. Dichos compuestos etiquetados con isótopos se pueden preparar de manera cómoda llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Ejemplos descritos en el presente documento y en los Esquemas sustituyendo un reactivo etiquetado por isótopo fácilmente disponible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos se pueden tratar con reactivos marcados isotópicamente para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio por acción de un ácido deuterico tal como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, se divulgan procedimientos y compuestos intermedios relevantes, por ejemplo, en Lizondo, J y col., Drugs Fut, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J y col., J Med Chem, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B y col., Org Lett, 5(7), 963 (2003); publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; patentes de los Estados Unidos con números 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las publicaciones de solicitud de patente estadounidense con n^{os} Estados Unidos n^o 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

Los compuestos etiquetados con isótopos de la presente invención se pueden utilizar como patrones para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-2 en ensayos de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en investigación farmacéutica para investigar el comportamiento metabólico in vivo de los compuestos por evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto progenitor no marcado isotópicamente (Blake y col., J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos con importantes en el diseño de fármacos

terapéuticos seguros y eficaces, bien porque el compuesto in vivo administrado al paciente o bien porque los metabolitos producidos procedentes del compuesto progenitor han demostrado ser tóxicos o carcinógenos (Foster y col., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic Press, Londres, 1985; Kato y col., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner y col., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

5 Además, los fármacos que contienen isótopos no radioactivos, tales como los fármacos deuterados denominados "fármacos pesados" se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades y dolencias relacionadas con la actividad de Bcl-2. El aumento del contenido en un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de cantidad de enriquecimiento incluyen desde aproximadamente 0,5, 1, 2,
10 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a aproximadamente 100 mol %. La sustitución de un máximo de aproximadamente 15% del átomo normal por un isótopo pesado se ha realizado y mantenido durante un periodo de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con un mínimo de efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M y col., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). No se ha encontrado que
15 sustitución aguda de una cantidad tan importante como el 15%-23% de los fluidos humanos por deuterio ocasione toxicidad (Blagojevic N y col. en "*Dosimetry & Treatment Planning por Neutron Capture Therapy*", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. *Advanced Medical Publishing, Madison Wis.* pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

20 El marcado con un isótopo estable de un fármaco puede alterar sus propiedades físicoquímicas, tales como el pKa y la solubilidad en lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco su la sustitución isotópica afecta a una región implicada en la interacción ligando-receptor. Aunque algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopo estable sean diferentes de la que no está marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción importante: debido a la mayor masa del isótopo
25 pesado, todos los enlaces en los que esté implicado el isótopo pesado y otro átomo serán más fuertes que el mismo enlace entre el isótopo ligero y dicho átomo. De acuerdo con ello, la incorporación de un isótopo a un sitio del metabolismo o de transformación enzimática ralentizará dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia comparada con el compuesto no isotópico.

30 *Composiciones farmacéuticas, tratamientos combinados, métodos de tratamiento, y administración*

Otra realización comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un excipiente.

35 Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar el cáncer en un mamífero, comprendiendo dichos métodos administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar enfermedades autoinmunes en un mamífero, comprendiendo dichos métodos administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la
40 invención.

Otra realización adicional se refiere a composiciones para tratar enfermedades en las cuales se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.
45

Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar una enfermedad en un paciente en las cuales se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

50 Otra realización más se refiere a composiciones para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un
55 excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son útiles métodos para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos
60 T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Otra realización adicional se refiere a composiciones para tratar enfermedades en las que se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o de más de un
65

agente terapéutico adicional.

Los compuestos de la invención son útiles en métodos para tratar una enfermedad en un paciente en las cual se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

Otra realización más se refiere a composiciones para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

Los compuestos de la invención son útiles métodos para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o de más de un agente terapéutico adicional.

Los compuestos de la invención pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o compuestos de ion híbrido. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido de los compuestos son las derivadas de la reacción entre los compuestos con un ácido. Por ejemplo, las sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato, y undecanoato de los compuestos y sus profármacos se contemplan como incluidos por la presente invención. Las sales de adición básicas de los compuestos son las derivadas de la reacción entre los compuestos con un hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio.

Los compuestos de la invención se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, por vía oftálmica, por vía oral, por vía osmótica, por vía parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), por vía rectal, por vía tópica, por vía transdérmica o por vía vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención dependen del receptor del tratamiento, del trastorno que se está tratando y de la gravedad del mismo, de la composición que contiene el compuesto, el momento de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su tasa de aclaramiento y si el fármaco se administra simultáneamente con otro, o no. La cantidad de un compuesto de la presente invención utilizada para preparar una composición a administrar diariamente a un paciente en una monodosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg peso corporal. Las composiciones en monodosis contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos de la invención se pueden 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 desintegrantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumantes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes de esterilización, edulcorantes, solubilizantes, agentes mojantes y sus mezclas.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención a administrar por vía oral en una forma farmacéutica sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácido graso, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetil celulosa, isopropanol, suero salino isotónico, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, disolución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de potasio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol de tetrahidrofurfurilo, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto

de la presente invención a administrar por vía oftálmica en formas farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácido graso de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención a administrar por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorocarbonos, etanol, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, 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, disolución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, USP o disolución isotónica de cloruro de sodio, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, agua y sus mezclas.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, anticuerpos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la quinasa Aurora, otros inhibidores de los promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (enlazador biespecífico de linfocitos T), conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia vírica (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC), tratamientos hormonales, sustancias inmunológicas, inhibidores de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de la diana mamífera de la rapamicina, micro ARN, inhibidores de la quinasa de la señal extracelular activada por mitógeno, proteínas de unión multivalente, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la polimerasa de la poliADP (adenosina difosfato)-ribosa (PARP), compuestos para quimioterapia de platino, inhibidores análogos de la quinasa polo (Plk), inhibidores de la quinasa fosfoinositida-3 (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de la tirosina quinasa, alcaloides vegetales etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (siARN), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares, y la combinación con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que incitan a los linfocitos T a atacar células cancerosas uniendo simultáneamente ambas células. A continuación, el linfocito T ataca la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin pretender quedar limitado por teoría alguna, uno de los mecanismos mediante los cuales linfocitos T estimulan la apoptosis de la célula diana cancerosa es mediante exocitosis de los componentes granulares citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto mediante perforina y granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos inducidos por los linfocitos T cuando se dirigen a células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Los isARN son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino en su lugar proporcionan una estabilidad aumentada y/o un aumento en la potencia celular. Los ejemplos de modificación química incluyen grupos fosforilato, 2'-deoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, ribonucleótidos de 2'-metoxietilo, combinaciones de los mismos y similares. El siARN puede tener cualquier longitud (por ejemplo, 10-200 pb) y estructuras (por ejemplo, horquillas, monocatenario/bicatenario, bulges, hendiduras/huecos, emparejamientos incorrectos) y se procesan en células para proporcionar un silenciamiento del gen activo. Un siARN bicatenario (dsARN) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra directa o en la de sentido contrario, así como está presente en los extremos 5' o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los siARN que dirigen Mcl-1 potencian la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenil sulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, 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) en múltiples líneas de células tumorales (Tse y col., *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 y referencias citadas en dicho documento).

Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalente están diseñadas mediante ingeniería genética para tener tres o más sitios de unión a antígeno y por lo general son anticuerpos no naturales. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión que se puede unir a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio doble variable (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Estas DVD pueden ser mono-específicas (es decir, que se pueden unir solamente a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, que se pueden unir a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se

- denominan Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicados en una unión a antígeno por cada sitio de unión a antígeno. Las DVD multiespecíficas incluyen proteínas de unión DVD que se unen a DLL4 y a VEGF, o a C-met y EGFR o ErbB3 y EGFR.
- Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfan, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalano, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de la mostaza de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.
- Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor de la tirosina quinasa específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento 2 de la insulina (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de la tromboespondina, inhibidores del receptor de la tirosina quinasa del factor de crecimiento vascular epitelial (VEGFR), y similares.
- Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, citarabina ocfosfato, citosina arabinósido, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitadina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN®(melfalano), mercaptopurina, ribósido 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.
- Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y similares.
- Los inhibidores de la quinasa Aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de la quinasa específicos de Aurora A, inhibidores de la quinasa específicos de Aurora B y pan-inhibidores de la quinasa Aurora, y similares.
- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gossypol), GENASENSE® (G3139 u oblimersen (oligonucleótido de sentido contrario que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, 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 (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.
- Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, roscovitina-R), ZK-304709 y similares.
- Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1 H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas dirigidas contra EGFR, vacuna EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.
- Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales oAS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- Los inhibidores de la histona deacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilida hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano dirigido contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

- Los inhibidores de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- 5 Los conjugados de anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares
- Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o a los receptores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tal como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 10 Los inhibidores de la quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- Los inhibidores del JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 y INCB018424 y similares.
- 15 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de TOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.
- 20 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalate), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), ibuprofeno en crema, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetin), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.
- 25 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los compuestos para quimioterapia de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PAR-APLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- 30 Los inhibidores de la quinas análoga a polo incluyen BI-2536 y similares.
- Los inhibidores de la quinasa fosfoinositida-3 (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- 35 Los análogos de la tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), y similares.
- 40 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (liposomal doxorubicina), elsamitricina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS®
- (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, pepломicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamer, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.
- 50 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotequina, amonafide, amsacrina, becatearina, belocatecano, BN-80915, CAMPTOSAR® (irinotecan clorhidrato), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecan, 10-hidroxycamptotecina, gimatecan, lurtotecan, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.
- 55 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD-40, chTNT-1/B, denosumab, ERBTUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RTTUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos de CD20 tipos I y II, GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos de ErbB3, anticuerpos específicos de BSG2, anticuerpos específicos de DLL4 y específicos de C-met, y similares.
- 60 Los tratamientos hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno),
- 65

- 5 FASLODEX® (fulvestrant), FEMA-RA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (sevelamer carbonato), lasofoxifeno, acetato de leuprólido, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasteride), rilostano, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORil® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- 10 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB 1089, CB 1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoina), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- 15 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.
- Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- 20 Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- 25 Los ejemplos de sustancia inmunológicas incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® (IFN-a), BAM-002 (glutatió oxidado), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocito citotóxico), decarbazina, denileukina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinan, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna del melanoma, mitumomab, molgramostim, MY-LOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentu-momab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukina, THERACYS® (Bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (compuesto inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukina), ZADAXIN® (timalfasin), ZE-NAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-Ibritumomab tiuxetano) y similares.
- 30 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o sus respuestas biológicas, tales como la supervivencia, crecimiento o diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral e incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibaniloPF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.
- 35 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), citosina arabinósido, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratiitxed), TROXATil™ (triacetil uridina troxacitabina) y similares.
- 40 Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NetoL® (mercaptopurina).
- 45 Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, eptilona D (KOS-862, N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (eptilona sintética) y similares.
- 50 Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar como radiosensibilizantes que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia con haces externos, teleterapia, braquiterapia, y radioterapia con fuentes selladas y no selladas, y similares.
- 55 Adicionalmente, los compuestos de la invención se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAX-ANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVA-COR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o cachexina (factor de necrosis tumoral), canvaxin (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleukina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna de virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidorrubicina); O: vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de la toxina diftérica asociada mediante un enlazador a His-Ala con el factor del crecimiento epidérmico) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxaneno-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermólido, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurin, EPO906 (eptilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante del virus del
- 60
- 65

5 papiloma humano cuativalente (Tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósido), GVAX® (vacuna del cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibrandónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina IL-13 de pseudomonas, interferón-a, interferón-y, JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtide), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina
 10 (hexadecilfossocolina), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN® (glucouronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (vacuna para el tratamiento del melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona procedentes del ginseng que comprende 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF
 15 (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, Interferon A pegilado, fenooxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REV-LIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreótido), SORIATANE® (acitretina), estauosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TEL-CYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thimitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: ADN portador que contiene el gen del factor a de necrosis tumoral), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retina-A), tetrandrina, TRISENOX® (trioxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukraina (derivado de alcaloides procedente de la planta de celandina mayor), vitaxina (anticuerpo dirigido contra alfabetá3), XCYTRIN® (motexafina gadolinio), XINLAY™ (atrasentán), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorubicina y similares.

Datos

25 La determinación de la utilidad de los compuestos como ligandos y como inhibidores de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas se llevó a cabo usando un ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió de Invitrogen (nº catálogo PV4216).

Síntesis de la sonda

30 Todos los reactivos se utilizaron tal como fueron suministrados por el proveedor salvo que se indique otra cosa. Los reactivos para la síntesis del péptido incluyen diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidinona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos precargados con 9-fluorofenilmetiloxicarbonil (Fmoc) aminoácido (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Asn(Gly)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI o Anaspec, San Jose, CA. La resina para la síntesis del péptido (resina Fmoc-Rink amida MBHA) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El éster de succidimidinilo de 6-carboxifluoresceína, isómero único, (6-FAM-NHS) se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia, SC. Tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octanediol (DODT) e isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas con desorción/ionización con láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un instrumento Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas con electropulverización (ESI-MS) se registraron en un instrumento Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en modo de ion tanto positivo como negativo.

Procedimiento general para la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS)

50 Los péptidos se sintetizaron con, como máximo, 250 µmol de resina Wang precargada/recipiente en un sintetizador de péptidos ABI 433A usando ciclos de acoplamiento de 250 µmol en balanza Fastmoc™. Los cartuchos precargados que contenían 1 mmol de aminoácidos Fmoc patrón, excepto por la posición de la unión del fluoróforo, donde 1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH se colocaba en el cartucho, se utilizaron en el seguimiento de la retroalimentación de la conductividad. La acetilación del extremo N se llevó a cabo mediante 1 mmol de ácido acético en un cartucho en condiciones de acoplamiento estándar.

Elimita de 4-Metiltritol (Mtt) de la lisina

60 La resina procedente del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmeda. 150 ml de diclorometano:triisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 se hicieron fluir por el lecho de la resina durante 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo intenso, y después se apagó hasta color amarillo claro. 100 ml de N,N-dimetilformamida se hicieron fluir por el lecho de la resina durante 15 minutos. A continuación, la resina se lavó dos veces con N,N-dimetilformamida y se filtró. El ensayo de la ninhidrina mostró una señal fuerte de la amina primaria.

Marcado de la resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

La resina se trató con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA/N,N-dimetilformamida al 1% y se agitó o sacudió a temperatura ambiente durante toda la noche. Al finalizar, la resina se drenó, se lavó tres veces con N,N-dimetilformamida, tres veces con (1 x DCM y 1 x metanol) y se secó para proporcionar una resina de color naranja que dio negativo en el ensayo de la ninhidrina.

Procedimiento general para la escisión y desprotección de péptidos unidos a resina

Los péptidos se escindieron de la resina agitando durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión formado por 80% de TFA, 5% de agua, 5% de tioanisol, 5% de fenol, 2,5% de TIS, y 2,5% de EDT (1 ml/0,1 g resina). La resina se eliminó por filtración y se lavó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los filtrados, y el producto se precipitó con éter (10 ml/0,1 g resina), se recuperó mediante centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 ml/0,1 g resina) y se secó para obtener el péptido bruto.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

Los péptidos brutos se purificaron en un sistema HPLC preparativo Gilson que ejecuta el programa informático de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contiene dos segmentos de 25 x 100 mm empaquetados con partículas Delta-Pak™ C18 de 15 µm con un tamaño de poro de 100 Å y se eluyeron con uno de los métodos de gradiente relacionados a continuación. De uno a dos mililitros de disolución de péptido bruto (10 mg/ml en DMSO/agua al 90%) se purificó en cada inyección. Los picos que contenían el producto o productos de cada lote se combinaron y liofilizaron. Todos los lotes preparativos se ejecutaron a 20 ml/min con eluyentes tales como tampón A: TFA-agua al 0,1% y tampón B: acetonitrilo.

Procedimiento general para la HPLC analítica

La HPLC analítica se llevó a cabo en un sistema Hewlett-Packard serie 1200 con un detector de matriz de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A que ejecutaba el programa informático HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna 4,6 x 250 mm YMC empaquetada con partículas ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å y eluida con uno de los métodos de gradiente anteriormente relacionados después de preequilibrado en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: TFA-agua al 0,1% y tampón B: acetonitrilo. El caudal de todos los gradientes fue 1 ml/min.

F-Bak: La sonda de péptido Acetil-(SEC ID N°: 1) GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEC ID N°: 2) INR-NH₂

La resina MBHA de Fmoc-Rink amid< se extendió usando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido protegido unido a resina (1,020 g). El grupo Mtt se eliminó, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y se desprotegió como se ha descrito anteriormente en el presente documento para proporcionar el producto bruto como un sólido de color naranja (0,37 g). Ese producto se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones a través del pico principal se ensayaron mediante RP-HPLC analítica, y las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron, donde el pico principal proporciona el compuesto del título (0,0802 g) como un sólido de color amarillo; MALDI-MS m/z = 2137,1 [(M+H)+].

Síntesis alternativa de la sonda de péptido F-Bak: Acetil-(SEC ID N°: 1) GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEC ID N°:2)INR-NH₂

El péptido protegido se ensambló en 0,25 mmol de una resina MBHA de Fmoc-Rink amida (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automatizado Applied Biosystems 433A mediante ciclos de acoplamiento Fastmoc™ usando cartuchos precargados de aminoácidos de 1 mmol, salvo por la lisina marcada con fluoresceína(6-FAM), donde se pesó 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltrilito) en el cartucho. El grupo acetilo del extremo N se incorporó colocando 1 mmol de ácido acético en un cartucho y acoplándolo tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento. La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se llevó a cabo con una disolución DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) que fluye por la resina durante 15 minutos, seguido por inactivación con un caudal de dimetilformamida. Se hizo reaccionar 6-carboxifluoresceína-NHS, isómero único, con la cadena secundaria de la lisina al 1% en DIEA en N,N-dimetilformamida y se confirmó que se había completado por ensayo con ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas secundarias se desprotegeron por tratamiento con una proporción 80:5:5:5:2.5:2.5 de TFA/agua/fenol/ tioanisol/triisopropilsilano: 3,6-dioxa-1,8-octaneditiol (v/v/v/v/v/v), y el péptido bruto se recuperó por precipitación con dietil éter. El péptido bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida, y su pureza e identidad se confirmaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase invertida analítica y espectrometría de masas con desorción/ionización con láser asistida por matriz (m/z = 2137,1 ((M+H)+)).

Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (TR-FRET)

Los compuestos representativos se diluyeron en serie con dimetil sulfoxido (DMSO) desde 50 µM (2x concentración inicial; DMSO al 10%) y 10 µL se transfirieron a una placa de 384 pocillos. A continuación se añadieron a cada pocillo

10 μ l de una mezcla proteína/sonda/anticuerpo a las concentraciones finales relacionadas en la TABLA 1. A continuación, las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas más a temperatura ambiente. En cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada placa de ensayo como controles positivo y negativo, respectivamente. La fluorescencia se determinó en un instrumento Envision (Perkin Elmer) con un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo dirigido contra histona marcado con Tb). Las constantes de inhibición (K_i) se muestran en la TABLA 2 siguiente y se determinaron con la ecuación de Wang (Wang Z.-X. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

TABLA 1. Proteína, sonda y anticuerpo utilizados en los ensayos TR-FRET

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-2	Sonda de péptido F-Bak Acetil-(SEC ID N°: 1 GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM) SEC ID N°: 2 INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1
6-FAM = 6-carboxifluoresceína; Tb = terbio; GST = glutatión S-transferasa					

A continuación, las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas más a temperatura ambiente. En cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada placa de ensayo como controles positivo y negativo, respectivamente. La fluorescencia se determinó en un instrumento Envision (Perkin Elmer) con un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo dirigido contra histona marcado con Tb).

Las constantes de inhibición (K_i) de los compuestos de los ejemplos se muestran en la TABLA 2 siguiente. Cuando la K_i de un compuesto está representada por ">" (mayor que) un determinado valor numérico, se pretende indicar que el valor de la afinidad de unión es mayor que los límites de detección del ensayo utilizado. Cuando la K_i de un compuesto está representada por "<" (menor que) un determinado valor numérico, se pretende indicar que el valor de la afinidad de unión es menor que los límites de detección del ensayo utilizado.

De los compuestos de la Tabla 2, los compuestos de los Ejemplos 412-458 son los compuestos de la invención.

TABLA 2. K_i (μ M) de la unión TR-FRET Bcl-2

Ejemplo n°	K_i (μ M) de la unión TR-FRET a Bcl-2	Ejemplo n°	Unión TR-FRET: Bcl-2 K_i (μ M)
1	0,008354	232	0,001047
2	0,031467	233	0,000037
3	0,000827	234	0,000099
4	0,002474	235	0,000039
5	0,000746	236	0,000071
6	0,000787	237	0,000197
7	0,002592	238	0,000124
8	0,003451	239	0,000105
9	0,000754	240	0,000912
10	0,00072	241	0,000141
11	0,000171	242	0,000092
12	0,000331	243	0,000069
13	0,001621	244	0,001734
14	0,000079	245	0,00048
15	0,000586	246	0,000065
16	0,003039	247	0,000039
17	0,005578	248	0,000051
18	0,002487	249	0,000168
19	0,001679	250	0,000672
20	0,003965	251	0,000435
21	0,014054	252	0,001147
22	0,005455	253	0,00005
23	0,00827	254	0,000119
24	0,014984	255	0,007013

ES 2 487 617 T3

Ejemplo nº	Ki (µM) de la unión TR-FRET a Bcl-2	Ejemplo nº	Unión TR-FRET: Bcl-2 Ki (µM)
25	0,001501	256	0,000105
26	0,000511	257	0,000097
27	0,002212	258	0,000083
28	0,001326	259	0,000165
29	0,000903	260	0,011834
30	0,000071	261	0,000186
31	0,002007	262	0,000276
32	0,001584	263	0,00011
33	0,007173	264	0,000068
34	0,000049	265	0,000363
35	0,000022	266	0,00081
36	0,00007	267	0,028426
37	0,000005	268	0,000042
38	0,000013	269	0,000469
39	0,000019	270	>1,195000
40	0,000019	271	0,001908
41	0,000027	272	0,00124
42	0,00003	273	0,000516
43	0,000034	274	0,000936
44	0,000036	275	0,000081
45	0,000047	276	0,000199
46	0,000047	277	0,000017
47	0,00005	278	0,039967
48	0,000053	279	0,001703
49	0,000062	280	0,00755
50	0,000062	281	0,000111
51	0,000066	282	0,001012
52	0,000072	283	0,01721
53	0,000077	284	0,079348
54	0,000082	285	0,000037
55	0,00009	286	0,003181
56	0,000106	287	0,000131
57	0,000147	288	0,000017
58	0,000155	289	<0,000010
59	0,000184	290	0,000251
60	0,000187	291	0,000273
61	0,00022	292	0,000191
62	0,000227	293	0,000233
63	0,000438	294	0,000127
64	0,000458	295	0,000077
65	0,00052	296	<0,000010
66	0,000592	297	<0,000010
67	0,000807	298	0,000054
68	0,005934	299	0,051687
69	0,008246	300	0,013659
70	0,020421	301	0,000113
71	0,031597	302	<0,000010
72	0,031666	303	0,000092

ES 2 487 617 T3

Ejemplo nº	Ki (µM) de la unión TR-FRET a Bcl-2	Ejemplo nº	Unión TR-FRET: Bcl-2 Ki (µM)
73	0,03226	304	0,000822
74	0,18943	305	0,000146
75	0,076832	306	0,000671
76	0,2395	307	0,000524
77	0,45052	308	0,00004
78	>1,195000	309	0,00069
79	0,099826	310	0,000155
80	0,14872	311	0,000185
81	0,031048	312	0,000531
82	0,51156	313	<0,000010
83	>1,195000	314	0,003094
84	0,013654	315	0,004555
85	0,005626	316	0,000058
86	0,005263	317	0,000205
87	0,26427	318	<0,000010
88	>1,195000	319	0,000198
89	0,006111	320	0,000028
90	0,010626	321	0,000029
91	>1,195000	322	0,00453
92	0,002569	323	0,003484
93	0,01683	324	<0,000010
94	0,56121	325	0,000183
95	0,000428	326	0,000037
96	>1,195000	327	0,000212
97	0,14659	328	0,000068
98	0,000959	329	0,000108
99	0,071364	330	<0,000010
100	0,11299	331	0,000238
101	0,6695	332	0,000034
102	0,043518	333	0,000107
103	0,006755	334	0,000197
104	0,002321	335	<0,000010
105	0,003567	336	<0,000010
106	0,21452	337	0,000049
107	0,000331	338	<0,000010
108	nd	339	0,000057
109	0,000237	340	0,000385
110	0,000039	341	0,000017
111	0,01744	342	0,003340
112	0,000042	343	0,000009
113	0,000032	344	0,000042
114	0,000036	345	0,000005
115	0,000042	346	< 0,000010
116	0,000123	347	0,000377
117	0,000072	348	0,003779
118	0,000151	349	0,000019
119	0,000156	350	< 0,000010
120	0,000214	351	0,002843

ES 2 487 617 T3

Ejemplo nº	Ki (µM) de la unión TR-FRET a Bcl-2	Ejemplo nº	Unión TR-FRET: Bcl-2 Ki (µM)
121	0,000081	352	0,000079
122	<0,000001	353	0,000016
123	0,00011	354	0,000114
124	0,000033	355	0,009567
125	0,000075	356	0,002822
126	0,000068	357	0,000177
127	0,00003	358	0,000062
128	0,000064	359	0,000110
129	0,000107	360	0,000050
130	0,000067	361	0,000015
131	0,000066	362	0,000033
132	0,000211	363	< 0,000010
133	0,000055	364	0,000014
134	0,000181	365	0,004551
135	0,000068	366	0,006052
136	0,000177	367	0,000012
137	0,000021	368	< 0,000010
138	0,000016	369	0,000014
139	0,000125	370	< 0,000010
140	0,000223	371	< 0,000010
141	0,000482	372	0,014978
142	0,000071	373	1,195000
143	0,000053	374	0,005337
144	0,000028	375	0,327810
145	0,000057	376	0,057705
146	0,00004	377	0,002323
147	0,000127	378	< 0,000010
148	0,000106	379	0,017948
149	0,00003	380	0,008274
150	0,000759	381	0,000020
151	0,006935	382	0,000114
152	0,018589	383	0,427490
154	0,000012	384	0,006233
155	0,000062	385	0,049293
156	0,000035	386	< 0,000010
157	0,00072	387	< 0,000010
158	0,000619	388	0,000020
159	0,000526	389	< 0,000010
160	0,000028	390	< 0,000010
161	0,000031	391	< 0,000010
162	0,000048	392	< 0,000010
163	0,000686	393	< 0,000010
164	0,000056	394	0,000018
165	0,00012	395	0,000077
166	0,000082	396	< 0,000010
167	0,001345	397	0,000137
168	0,028343	398	0,000175
169	0,000498	399	< 0,000010

ES 2 487 617 T3

Ejemplo nº	Ki (µM) de la unión TR-FRET a Bcl-2	Ejemplo nº	Unión TR-FRET: Bcl-2 Ki (µM)
170	0,000036	400	0,000082
171	0,000066	401	0,000035
172	0,000549	402	0,000039
173	0,000019	403	0,002136
174	0,000037	404	0,000069
175	0,000046	405	0,000354
176	0,00024	406	0,000166
177	0,000037	407	0,000946
178	0,000175	408	0,001160
179	0,000036	409	0,000686
180	0,000112	410	< 0,000010
181	0,000119	411	0,021291
182	0,000172	412	0,001125
183	0,00253	413	0,000739
184	0,000155	414	0,000014
185	0,000083	415	0,000013
186	0,000035	416	0,007436
187	0,000054	417	0,006876
188	0,000073	418	< 0,000010
189	0,000036	419	0,000012
190	0,000077	420	< 0,000010
191	0,000552	421	< 0,000010
192	0,000024	422	< 0,000010
193	0,000064	423	< 0,000010
194	0,000317	424	< 0,000010
195	0,000684	425	0,000013
197	0,00022	426	< 0,000010
198	<0,000010	427	< 0,000010
199	0,000244	428	< 0,000010
200	0,000081	429	< 0,000010
201	0,00001	430	< 0,000010
202	0,020043	431	< 0,000010
203	0,000084	432	< 0,000010
204	0,000075	433	< 0,000010
205	0,000153	434	< 0,000010
206	0,000037	435	0,000010
207	0,000074	436	< 0,000010
208	0,000261	437	< 0,000010
209	<0,000010	438	0,000031
210	0,00002	439	< 0,000010
211	0,001338	440	0,000022
212	0,000375	441	0,000054
213	0,000031	442	< 0,000010
214	0,000221	443	0,000029
215	0,002954	444	0,000018
216	0,000027	445	< 0,000010
217	0,000174	446	0,000015
218	0,000175	447	0,000029

Ejemplo nº	K _i (µM) de la unión TR-FRET a Bcl-2	Ejemplo nº	Unión TR-FRET: Bcl-2 K _i (µM)
219	0,014857	448	< 0,000010
220	0,000127	449	< 0,000010
221	0,000227	450	< 0,000010
222	>1,195000	451	< 0,000010
223	0,010911	452	0,000112
224	0,005603	453	< 0,000010
225	0,003283	454	0,000024
226	0,007586	455	0,000011
227	0,000174	456	nd
229	0,001085	457	nd
230	0,002833	458	nd
231	0,036946		

La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo enzima-inhibidor o de un complejo proteína/molécula pequeña, donde la molécula pequeña inhibe la unión de una proteína a otra proteína. Por tanto, un valor de K_i grande indica una baja afinidad de unión y un valor de K_i pequeño indica una elevada afinidad de unión.

5 Los datos de la TABLA 2 muestran las constantes de inhibición para la inhibición de la unión de una sonda de péptido Bak BH3 a la proteína Bcl-2 e indica que los compuestos tienen elevadas afinidades de unión por la proteína Bcl-2 anti-apoptótica. Se espera, por tanto, que los compuestos sean de utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.

10 se espera que, puesto que los compuestos anteriores se unen a Bcl-2, también tendrían utilizad como gigantes de proteínas anti-apoptóticas que tengan una homología estructural importante con Bcl-2, tales como, por ejemplo, las proteínas anti-apoptóticas Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 y Bfl-1/A1.

15 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de bazo, y similares se describe en el documento de patente de titularidad compartida PCT US 2004/36770, publicada como documento 2005/049593, y el documento PCT US 2004/37911, publicada como documento 2005/024636.

20 La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunes y autoinmunes se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

25 La implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en el documento de patente de titularidad compartida PCT/US2008/083478, publicada como documento 2009/064938.

30 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo al trasplante de médula ósea se describe en la solicitud de patente de titularidad compartida con nº de serie 12/464.685, publicada como documento US 2010/0087436 A1.

35 La expresión en exceso de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los anteriores en varios cánceres y trastornos del sistema inmune. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, los tipos de tumores hematológicos y sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para el receptor de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, carcinoma testicular de células germinales, enfermedad trofoblastica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiocarcinoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico y cáncer de pulmón no microcítico),

- linfandioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma difuso de linfocitos B, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en los linfocitos T o en los linfocitos B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma periférico de linfocitos T, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo el cáncer de próstata insensible a hormona (resistente a tratamiento), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de las glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma espinocelular, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo el carcinoma testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.
- 15 También se espera que los compuestos de la invención inhiban el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-2 derivadas de un cáncer o neoplasia infantil incluyendo el rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependioma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico macrocítico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor atípico teratoide/rhabdoide del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de Ewing de tumores tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm pediátrico con histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocimatosis pediátrica derivada de blastoma, precánceres de linfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rhabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres pediátricos de linfocitos T tales como linfoma y cáncer de piel y similares.
- 25 Los trastornos autoinmunes incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, enfermedades inmunes agudas o crónicas asociadas con el trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriática y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmune, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmune agua asociada con el trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasíticos o infecciosos agudos o crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversal aguda, adenocarcinomas, latido ectópico aéreo, síndrome de estrés respiratorio en el adulto (agudo), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia en alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de las células del asta del coxis, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad contra el receptor, aneurismas aórtico y periférico, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (mantenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo atrófico autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo 1 (hepatitis autoinmune clásica o de tipo lupoide), hipoglucemia autoinmune mediada, neutropenia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad del tiroides autoinmune, linfoma de linfocitos B, rechazo del injerto de hueso, rechazo del trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterans, hemibloqueo ventricular, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de miocardio aturdido, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar, rechazo al trasplante de cartilago, degeneraciones de la corteza cerebelar, trastornos cerebelares, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, coleosatis, alcoholismo crónico, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmune crónica asociada con el trasplante de órganos, neumonía eosinófila crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia colorrectal variada común (hipogammaglobulinemia variada común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada al tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs, cor pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmune de origen desconocido, alveolitis fibrosante de origen desconocido, sepsia de cultivo negativo, fibrosis cística, trastornos asociados al tratamiento con citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis con escleroderma, dolencias dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arterioesclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus sistémico discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la edad intermedia, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos, inducidos por fármacos que bloquean la dopamina del SNC, receptores, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos funcionales de las arterias periféricas, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad pulmonar fibrótica, sepsia fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular,

glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo con bocio autoinmune (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra hospedador, sepsia gram negativa, sepsia gram positiva, granulomas debido a organismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, tricoleucemia, tricoleucemia, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto', fiebre del heno, rechazo al trasplante de corazón, hemacromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome de anemia hemolítica/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin', hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos hipercinéticos de movimiento, reacciones de hipersensibilidad, pneumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos hipocinéticos de movimiento, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil,, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus insulino dependiente, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, ictus isquémico, anemia pernicioso juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo al trasplante de riñón, legionela, leishmaniosis lepra, lesiones del sistema corticospinal, enfermedad de IgA lineal, lipidema, rechazo al trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrativa, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningo-coccemia, vasculitis microscópica de los riñones, dolor de cabeza por migraña, trastorno mitocondrial multisistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, enfermedad pulmonar asociada al tejido conectivo mixto, gammopatía germinal, mieloma múltiple, degeneraciones en múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, miastenia grave, vasculitis microscópica de los riñones, mycobacterium avium intracelular, mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofia neurogénica / musculares, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos oclusivos de las arterias, rechazo al trasplante de órgano, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos de inversión de vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo al trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo al trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliar, penfigoide, rinitis perenne, patología del pericardio, patología aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia pernicioso, uveítis facogénica, neumonía por pneumocystis carinii, neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía germinal, y síndromes de cambio cutáneo), síndrome post-reperusión, síndrome post-bomba, síndrome post cardiectomía debida a IM, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, supranucleoparálisis progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriática, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial posterior a inflamación, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS regular estrecha, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleroderma, corea senil, demencia senil del tipo de cuerpos de Lewy, síndrome de sepsia, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia falciforme,, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjogren, síndrome de Sjogren, rechazo de aloinjerto de piel, síndromes de cambio cutáneo, rechazo al trasplante de intestino delgado, autoinmunidad frente al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia de la espina dorsal,, degeneraciones espinocerebelares, espondiloartropatía, espondiloartropatía, esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II, enfermedad de Still, miositis por estreptococos, ictus, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar asociada a lupus sistémico eritematoso, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar asociada a esclerosis sistémica, linfocitos T o FAB ALL, enfermedad/arteritis de Takayasu, telangiectasia, enfermedades mediadas por el tipo Th2 y por el tipo Th1, tromboangitis obliterans, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo 2 (hepatitis con anticuerpos dirigidos contra LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis pigmentaria, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía por colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsia, urticaria, uveítis, patología cardíaca valvular, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar por vasculitis difusa, patologías venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática por vitiligo agudo, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis /meningitis aséptica del centro respiratorio, síndrome hemafagocítico asociado al centro respiratorio, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson', rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella y similares.

Esquemas y parte experimental

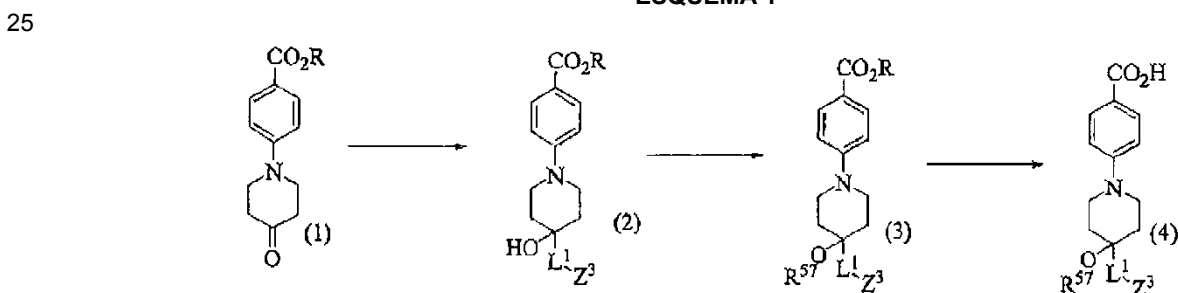
65 Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)piperidina; AD-mix-β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAI, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Boc

significa terc-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinina 1,4-ftalazinediilo dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL s hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dpmm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC-HCl significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorofenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HM-PA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa metilpoliestireno de trimetilamonio macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

Se presentan los siguientes esquemas para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y rápidamente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de los procedimientos para fabricar los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar por procedimiento de síntesis química, en el presente documento se muestran ejemplos de los mismos. Debe entenderse que puede variarse el orden de las etapas en los procesos, de forma que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por los que se mencionan de manera específica, y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

Los siguientes esquemas son de aplicación para fabricar los compuestos de la invención solamente en la medida que conduzcan a los compuestos de los ejemplos 412-458.

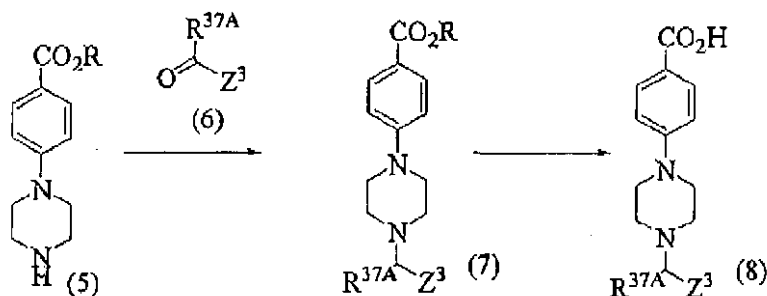
ESQUEMA 1



Los Compuestos de Fórmula (4) se pueden preparar como se muestra en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula (I), que son representativos de los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos de Fórmula (1) donde R es alquilo, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (2) usando $Z^3L^1MgX^1$ donde X^1 es un haluro, en un disolvente tal como, pero sin limitarse a estos, éter o tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (3) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (2) usando una base fuerte como NaH y $R^{57}X^2$, donde X^2 es un haluro. Los compuestos de Fórmula (3), cuando se tratan con una disolución acuosa de NaOH o LiOH, proporcionarán los compuestos de Fórmula (4).

35

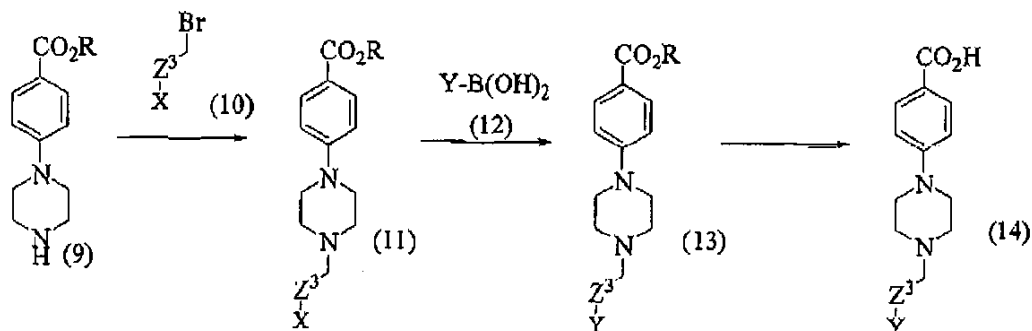
ESQUEMA 2



Tal como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de Fórmula (5) se pueden hacer reaccionar con compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (7). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro soportado sobre polímero, y similares. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como pero sin limitarse a metanol, tetrahidrofurano, y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (8) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (7) tal como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula (I).

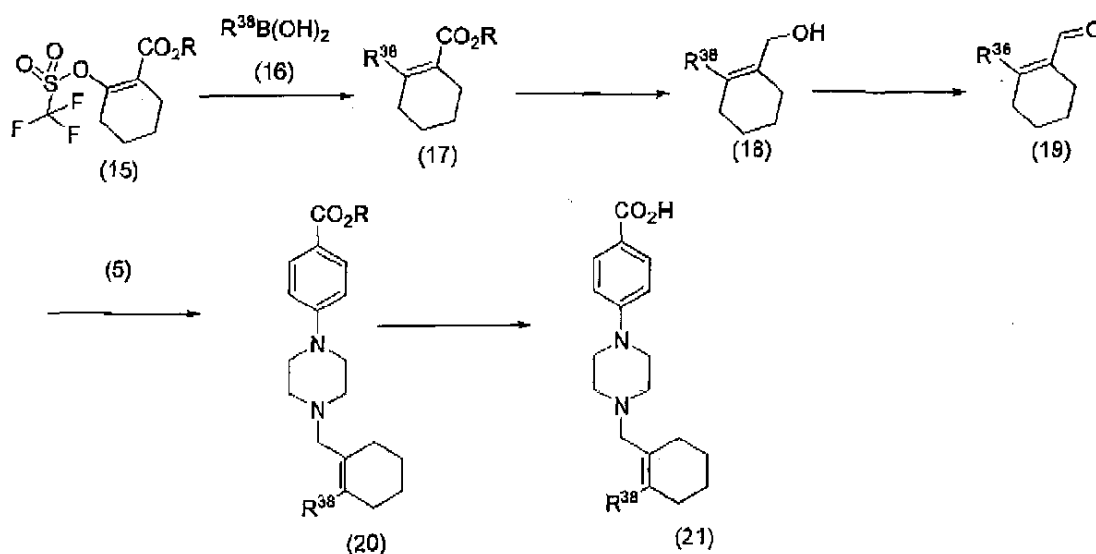
45

ESQUEMA 3



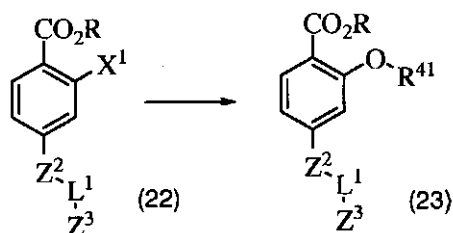
- 5 Los compuestos de Fórmula (9), cuando reaccionan con un compuesto de Fórmula (10) donde X es un haluro o triflato, y una base proporcionarán un compuesto de Fórmula (11). Las bases útiles en la reacción incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares. Los compuestos de Fórmula (13), donde Y es un sustituyente de Z^3 , se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (11) y compuestos de Fórmula (12) usando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas de los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (14) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (13) tal como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 4



- 15 Tal como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de Fórmula (17) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (15) y compuestos de Fórmula (16), donde R es alquilo, usando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas de los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (17) se pueden reducir a compuestos de Fórmula (18) usando un agente reductor tal como LiAlH_4 en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, dietil éter o THF. Los compuestos de Fórmula (19) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (18) usando periodinano de Dess-Martin o condiciones de oxidación de Swern usando condiciones de conocidas de los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (19) se pueden hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (5) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (20). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro soportado sobre polímero, y similares. La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como pero sin limitarse a metanol, tetrahydrofurano, 1,2-dicloroetano, y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (21) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (20) tal como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 5

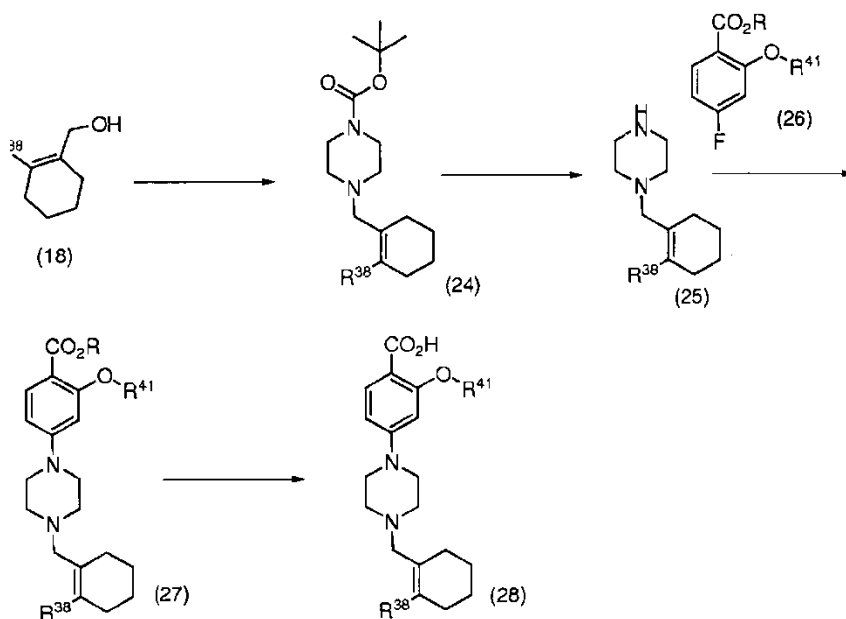


5 Tal como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de Fórmula (22), donde R es alquilo, se pueden convertir en compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar el primero, donde X¹ es Cl, Br, I, o CF₃SO₃⁻, y compuestos de Fórmula R⁴¹-OH y un catalizador, con o sin una primera base. Los ejemplos de catalizadores incluyen complejo trifluorometanosulfonato de cobre(I) en tolueno, PdCl₂, Pd(OAc)₂, y Pd₂(dba)₃. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, y mezclas de los mismos.

10 Los compuestos de Fórmula (22) también se pueden convertir en compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar el primero, cuando X¹ es Cl, F, o NO₂, y compuestos de Fórmula R⁴¹-OH con una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, y mezclas de los mismos.

15

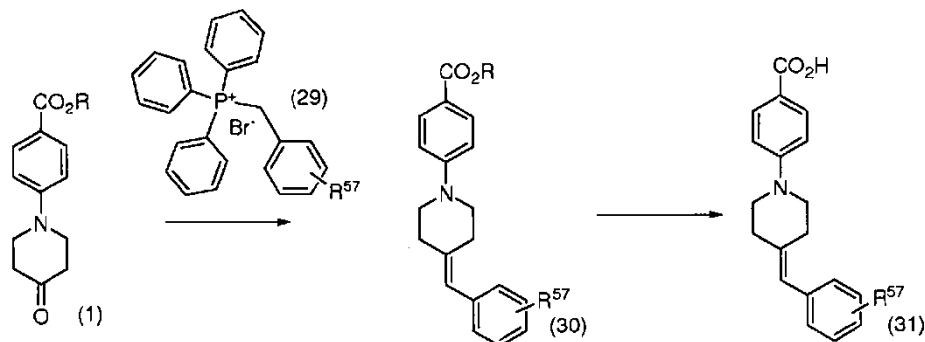
ESQUEMA 6



20 Los compuestos de Fórmula (18) se pueden hacer reaccionar con cloruro de mesilo y una base tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, seguido por N-t-butoxicarbonilpiperazina, para proporcionar compuestos de Fórmula (24). Los compuestos de Fórmula (25) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de Fórmula (24) con trietilsilano y ácido trifluoroacético. Los compuestos de Fórmula (25) se pueden hacer reaccionar compuestos de Fórmula (26) and HK₂PO₄ para proporcionar compuestos de Fórmula (27) en un disolvente tal como pero sin limitación dimetilsulfóxido. Los compuestos de Fórmula (28) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (27) tal como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula (I).

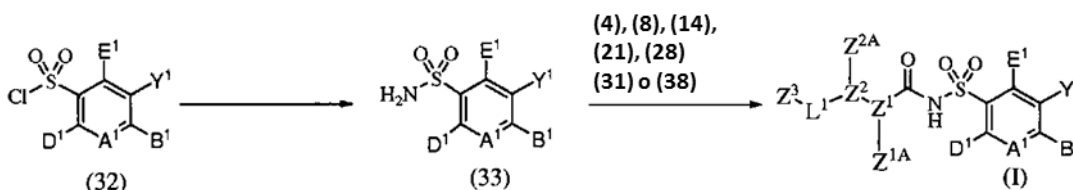
25

ESQUEMA 7 •



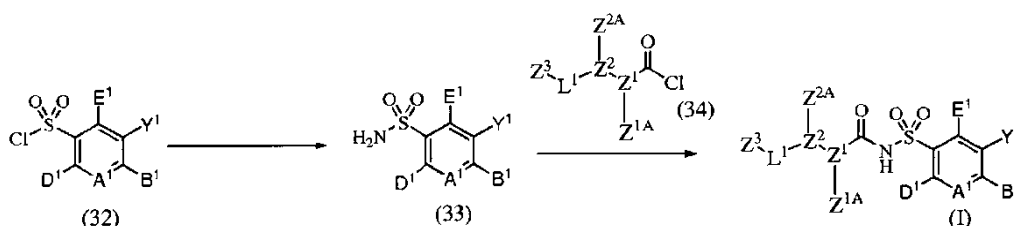
5 Tal como se muestra en el Esquema 7, los compuestos de Fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con un bromuro de
 10 trifenilfosfonio adecuado de Fórmula (29) y una base tal como pero sin limitarse a hidruro de sodio o n-butil litio para
 proporcionar compuestos de Fórmula (30). La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como THF
 o DMSO. Los compuestos de Fórmula (31) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (30) tal como se
 describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de
 Fórmula (I).

ESQUEMA 8



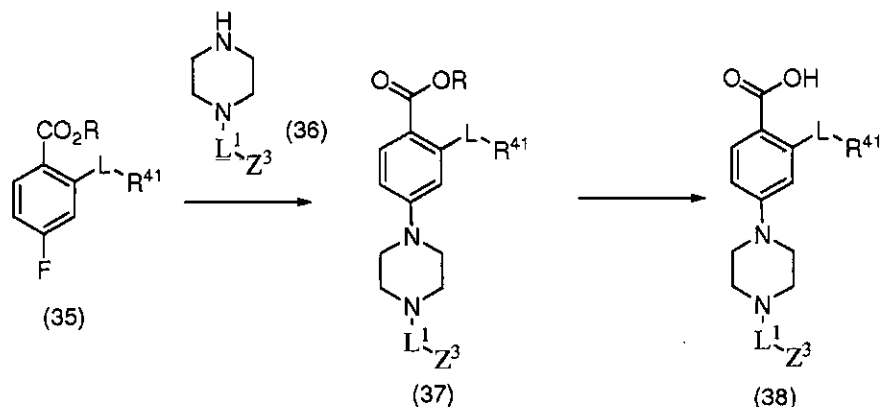
15 Tal como se muestra en el Esquema 8, los compuestos de Fórmula (32), que se pueden preparar como se describe en
 el presente documento, se pueden convertir en compuestos de Fórmula (33) haciendo reaccionar el primero con
 amoníaco. Los compuestos de Fórmula (33) se pueden convertir en compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar el
 20 primero y compuestos de Fórmula (4), (8), (14), (21), (28), (31), o (38) y un agente de acoplamiento, con o sin una
 primera base. Los ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen clorhidrato de
 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)propil]-carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, y hexafluorofosfato de
 benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina,
 N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 9



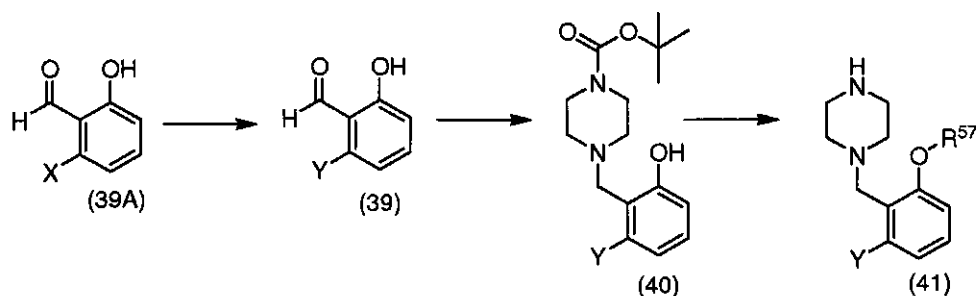
30 Los compuestos de Fórmula (33), preparados como se describe en el ESQUEMA 8, también se pueden convertir en
 compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar el primero y compuestos de Fórmula (34) y una primera base. Los
 ejemplos de primeras bases incluyen, pero no están limitados a hidruro de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina,
 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 10



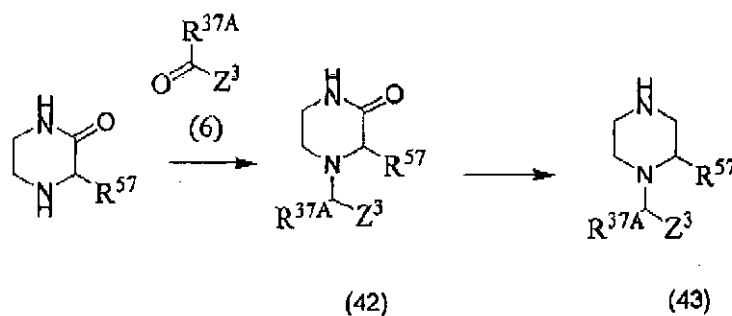
5 Tal como se muestra en el Esquema 10, los compuestos de Fórmula (35), donde L es un enlace, alquilo, O, S, S(O), S(O)₂, NH, etc., se pueden hacer reaccionar con compuestos de Fórmula (36), para proporcionar compuestos de Fórmula (37). La reacción se lleva a cabo de forma típica a temperatura elevada en un disolvente tal como pero sin limitarse a metanol, y puede requerir el uso de una base tal como pero sin limitarse a fosfato de potasio, carbonato potásico, y similares. Los compuestos de Fórmula (38) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (37) tal como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 11



15 Los compuestos de Fórmula (39), donde Y es como se describe en el presente documento para sustituyentes en Z³, se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (39A) donde X es un haluro o triflato, y Y-B(OH)₂ usando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas de los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (39) se pueden hacer reaccionar con piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar compuestos de Fórmula (40). La reacción se lleva a cabo de forma típica en un disolvente tal como pero sin limitación cloruro de metileno. Los compuestos de Fórmula (41) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (40) por reacción de este último con R⁵⁷X, donde X es un haluro, y NaH en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, y a continuación el material resultante se puede tratar con trimetilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano. Los compuestos de Fórmula (41) se pueden utilizar como se describe en el Esquema 10 donde L¹-Z³ es como se muestra en la Fórmula (41).

ESQUEMA 12



30

26

Tal como se muestra en el Esquema 12, las piperazin-2-onas sustituidas donde R⁵⁷ es alquilo, se pueden hacer reaccionar con compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano para proporcionar compuestos de Fórmula (42). Los compuestos de Fórmula (42) se pueden reducir a compuestos de Fórmula (43) usando un agente reductor tal como, pero sin limitarse a hidruro de aluminio y litio en un disolvente tal como pero sin limitación tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (43) se pueden utilizar como se describe en el Esquema 10 donde L¹-Z³ es como se muestra en la Fórmula (43).

Se presentan los siguientes ejemplos para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y rápidamente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de los procedimientos para fabricar los compuestos descritos en el presente documento. Los compuestos ilustrados se nombraron con ACD/ChemSketch Versión 5.06 (5 junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch Versión 12.01 (13 de mayo de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los compuestos intermedios se nombraron con Chem-Draw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

De los ejemplos siguientes, los Ejemplos 412-458 se refieren a compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-((dimetilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 1A

4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

4'-Clorobifenil-2-carboxaldehído (4,1 g), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (4,23 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,61 g) en CH₂Cl₂ (60 ml) se agitaron durante 24 horas. La mezcla se trató con metanol y se vertió sobre éter. El extracto se lavó con agua y salmuera y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 2-25%.

EJEMPLO 1B

1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina

El EJEMPLO 1A (3,0 g) y trietilsilano (1 ml) se agitaron en diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml) durante 2 horas. La mezcla se concentró, se capturó en éter y se concentró otra vez.

EJEMPLO 1C

2-bromo-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

2-Bromo-4-fluorobenzoato de metilo (3 g), EL EJEMPLO 1B (4,43 g), y K₂CO₃ (3.56 g) se agitaron en DMSO (35 ml) a 125°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se capturó en acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 5-25%.

EJEMPLO 1D

3-((dimetilamino)metil)fenol

3-hidroxibenzaldehído (1,0 g), dimetilamina 2 M en THF (5 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (2 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitaron durante 24 horas. La mezcla se trató con metanol y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 2-25%.

EJEMPLO 1E

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-((dimetilamino)metil)fenoxi)benzoato de metilo

El EJEMPLO 1B (400 mg), el EJEMPLO 1D (260 mg), Cs₂CO₃ (570 mg), ácido 1-naftoico (2,96 g), complejo triflato de cobre (I) en tolueno (245 mg), acetato de etilo (9 µl), y tamices 4A (30 mg) en tolueno (2 ml) se agitaron a 105°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se capturó en acetato de etilo (100 ml) y agua (40 ml). Las capas se separaron y el extracto se lavó dos veces con disolución de Na₂CO₃ y salmuera, se secaron, y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 25-50%.

EJEMPLO 1F

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-((dimetilamino)metil)fenoxi)benzoico

- 5 El EJEMPLO 1E (750 mg) se agitó en 25 ml de dioxano/NaOH 1 M 2:1 a 80°C durante 4 horas. La disolución se enfrío y se ajustó a pH 4 con disolución de NaH₂PO₄ y HCl concentrado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró.

EJEMPLO 1G

- 10 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida
- 4-Fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en THF (30 ml) durante 24 horas. La disolución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de NaH₂PO₄ y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.
- 15

EJEMPLO 1H

- 20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-((dimetilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

- EJEMPLO 1F (128 mg), EJEMPLO 1G (73 mg), clorhidrato de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida (88 mg), y 4-dimetilaminopiridina (28 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (3 ml) durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol/acetato de etilo 0-10%. RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (br s, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,33 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,66 (s, 6H), 2,37 (s a, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).
- 25

EJEMPLO 2

- 30 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilamino)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 2A

- 35 3-(metilamino)fenol
- Se burbujeó etilamina en una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (2,0 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,2 g) en CH₂Cl₂ (60 ml) durante 1 hora, y la mezcla se detuvo y se agitó durante 24 horas. Se añadió disolución NaOH 1 M (10 ml), y a continuación se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,57 g) y trietilamina (2,28 ml) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La disolución se enfrío y se ajustó a pH 4 con disolución de NaH₂PO₄ y HCl concentrado, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 20%.
- 40

EJEMPLO 2B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilamino)fenoxi)benzoato de metilo

- EJEMPLO 1B (457 mg), EJEMPLO 2A (225 mg), carbonato de cesio (595 mg), complejo triflato de cobre (I) en tolueno (41 mg), y acetato de etilo (0,016 ml) en tolueno (5 ml) se agitaron a 110°C durante 72 horas. La mezcla se enfrió y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 5-25%.
- 50

EJEMPLO 2C

- 55 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilamino)fenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 2D

- 60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilamino)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

- Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 2C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (brs, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,38 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,59 (s a, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,37
- 65

(m, 6H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,59 (s a, 3H), 2,36 (s a, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,24 (m, 2H).

EJEMPLO 3

- 5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 3A

- 10 4-fluoro-2-(2-metil-1H-indol-5-il)benzoato de etilo

2,4-Difluorobenzoato de etilo (1,14 g), K_3PO_4 (1,30 g) y 2-metil-5-indolol (0,90 g) se agitaron a 110°C en diglima (12 ml) durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se vertió sobre éter. La disolución se lavó tres veces con una disolución de NaOH 1 M, y con salmuera, y se secó. La disolución se concentró a continuación. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 10%.

EJEMPLO 3B

- 20 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 ml) se añadió 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g) gota a gota a 0°C. Tras agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluoroacético (40 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró.

EJEMPLO 3C

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

- 30 EJEMPLO 3B (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (O) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml) se calentaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter, y la mezcla se filtró y se concentró.

EJEMPLO 3D

- 35 (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

A una mezcla de $LiBH_4$ (13 g), EJEMPLO 3C (53,8 g) y éter (400 ml), se añadió (25 ml) lentamente mediante jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N con enfriamiento en hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Los extractos se secaron, y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 0-30%.

EJEMPLO 3E

- 45 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de mesilo (7,5 ml) mediante una jeringa al EJEMPLO 3D (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH_2Cl_2 (500 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se añadió N-t-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 10-20%.

EJEMPLO 3F

- 55 1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3E por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 3G

- 60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-indol-5-il)benzoato de etilo

EJEMPLO 3F (1008 mg), EJEMPLO 3A (900 mg), y HK_2PO_4 (550 mg) se agitaron en DMSO (7 ml) a 140°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 30%.

65

EJEMPLO 3H

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)benzoico

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3G por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 3I

4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 4-amino-N-metilpiperidina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 3J

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

20 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 10,50 (s a, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,08 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,98 (s a, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (s a, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 4

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 4A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 4-Fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (550 mg), 3-(N-morfolinil)-1-propilamina (1,00 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en THF (30 ml) durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de NaH₂PO₄ y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.

EJEMPLO 4B

40 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3H por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 10,98 (m, 2H), 8,80 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,01 (s a, 4H), 2,71 (s a, 3H), 2,38 (m, 8H), 2,14 (s a, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 5

50 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 5A

55 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 2-clorofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 5B

60 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

65

EJEMPLO 5C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con 20-100% de CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, que proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (br s, 1H), 9,58 (v br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,35 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 10 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 6

15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 6A

20 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-clorofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 6B

25 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 6C

30 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

35 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 5B en el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (br s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 7

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 7A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 4-clorofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

50

EJEMPLO 7B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)benzoico

55 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 7C

60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

65 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7B por el EJEMPLO 5B en el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (br s, 1H), 9,58 (v br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 8

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitrofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

5

EJEMPLO 8A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitrofenoxi)benzoato de metilo

10 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-nitrofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 8B

ácido 4-(4-((4'-nitrobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoico

15

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 8A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 8C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitrofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

20

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 8B por el EJEMPLO 5B en el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (br s, 1H), 9,59 (v br s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,50 (m, 6H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (v br m, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

25

EJEMPLO 9

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(hidroximetil)fenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpro-pil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

30

EJEMPLO 9A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(hidroximetil)fenoxi)benzoato de metilo

35

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-(hidroximetil)fenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 9B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(hidroximetil)fenoxi)benzoico

40

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 9A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 9C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(hidroximetil)fenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpro-pil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

45

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 9B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (br s, 1H), 9,60 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

55

EJEMPLO 10

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

60

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (br s, 1H), 9,62 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (s a, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

65

EJEMPLO 11

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-

5 3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 11A

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-(dimetilamino)-1-propilamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 11B

15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

20 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (br s, 1H), 9,38 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (s a, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 12

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

30 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (br s, 1H), 9,63 (v br s, 2H), 8,66 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 13

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

40 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (br s, 1H), 9,63 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 14

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

50 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (br s, 1H), 9,63 (v br s, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,52 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,00 (m, 2H).

EJEMPLO 15

60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxi)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

65 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 7B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H),

2,81 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 16

5 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfo-nil)-2-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)benzamida

EJEMPLO16A

10 1-(triisopropilsilil)-1H-indol-4-ol

4-benciloxiindol (1 g) se trató con NaH oleoso al 60% (135 mg) y cloruro de triisopropilsililo (1 g) en THF, se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos 98/2), y a continuación se desbenciló en etanol (35 ml) usando catalizador de Pearlman (0,19 g) y un globo de hidrógeno.

15

EJEMPLO16B

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

20 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E. El material bruto procedente de la formación del éter se destiló usando fluoruro de tetrabutilamonio en THF/agua 95/5 durante 1 hora antes de la purificación.

EJEMPLO16C

25

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

EJEMPLO 16B (148 mg), NaH oleoso al 60% (9 mg) y yoduro de metilo (57 mg) en THF (1 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20% en hexanos.

30

EJEMPLO 16D

35 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-indol-4-iloxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 16E

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfo-nil)-2-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 16D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H, salvo en que la purificación se llevó a cabo mediante HPLC de acuerdo con el EJEMPLO 5C. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (br s, 1H), 9,42 (s a, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

45

EJEMPLO 17

50

2-(3-(acetilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 17A

55

2-(3-acetamidofenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-acetamidofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

60 EJEMPLO 17B

ácido 2-(3-acetamidofenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 17A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

65

EJEMPLO 17C

2-(3-(acetilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 17B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s, 1 H), 9,89 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

10 EJEMPLO 18

2-(4-aminofenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

15 EJEMPLO 18A

2-(4-(tert-butoxicarbonilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

20 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo N-tert-butoxicarbonil-4-aminofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 18B

ácido 2-(4-(tert-butoxicarbonilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

25 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 18C

30 4-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)carbamato de terc-butilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

35 EJEMPLO 18D

2-(4-aminofenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

40 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18C por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,41 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,82 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,26 (td, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,26 (m, 2H).

45 EJEMPLO 19

2-(3-aminofenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

50 EJEMPLO 19A

2-(3-(tert-butoxicarbonilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

55 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo N-tert-butoxicarbonil-3-aminofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 19B

ácido 2-(3-(tert-butoxicarbonilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

60 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 19C

65 3-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)carbamato de terc-butilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. EJEMPLO 19D

2-(3-aminofenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 19C por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,39 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,51 (d, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,28 (m, 8H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

EJEMPLO 20

15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 20A

20 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-metoxifenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 20B

25 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 20A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 20C

30 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

35 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 20B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,53 (ddd, 1H), 6,35 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

EJEMPLO 21

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(dimetilamino)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 21 A

45 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(dimetilamino)fenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-(dimetilamino)fenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

50 EJEMPLO 21B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(dimetilamino)fenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

55 EJEMPLO 21C

60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(dimetilamino)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,36 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 6,10 (dd, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

65

EJEMPLO 22

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-cianofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

5

EJEMPLO 22A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-cyanofenoxi)benzoato de metilo

10 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-cianofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 22B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-cianofenoxi)benzoico

15

Una mezcla del EJEMPLO 22A (0,081 g) en piridina (2 ml) en un vial de microondas de 10 ml provisto de un agitador magnético se trató con LiI (0,402 g), se purgó con nitrógeno y se calentó en un reactor CEM de microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró, se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% de metanol en diclorometano.

20

EJEMPLO 22C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-cianofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

25

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 22B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,78 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,48 (m, 6H), 7,34 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,33 (m, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (dd, 2H), 1,29 (m, 2H).

30

EJEMPLO 23

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

35

EJEMPLO 23A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)benzoato de metilo

40

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 2-metilbenzotiazol-6-ol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 23B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-iloxi)benzoico

45

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 23A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 23C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

50

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 23B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,33 (s a, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,69 (s a, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,04 (s a, 2H), 2,84 (s a, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 1,90 (s a, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,28 (m, 3H).

55

EJEMPLO 24

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

60

EJEMPLO 24A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-iloxi)benzoato de metilo

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 2-metilbenzotiazol-5-ol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 24B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-iloxi)benzoico

10 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 24A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 24C

15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

20 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 24B y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G respectivamente, en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,48 (s a, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,77 (s a, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 25

25 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi)benzamida

30 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 24B y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G respectivamente, en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,51 (m, 6H), 7,39 (m, 3H), 7,32 (s a, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,76 (s a, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 26

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 26A

3-(2-hidroxifenil)-N,N-dimetilpropanamida

45 Una disolución de croman-2-ona (444 mg) en THF (1 ml) se trató con dimetilamina (7,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La disolución se concentró. El concentrado se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice.

EJEMPLO 26B

50 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)fenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 26A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 26C

55 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)fenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 26B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 26D

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

65 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 26C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,35 (d, 3H), 7,13 (dd, 2H), 6,96 (t,

1H), 6,87 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,67 (br, 8H), 3,34 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (br, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 27

5 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidida

EJEMPLO 27A

10 2-(2-hidroxifenil)-N,N-dimetilacetamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo benzofuran-2(3H)-ona por croman-2-ona en el EJEMPLO 26A.

EJEMPLO 27B

15 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 27C

20 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenoxi)benzoico

25 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 27D

30 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidida

35 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H, RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (dd, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,40 (br, 12H), 3,25 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 28

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidida

EJEMPLO 28A

45 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)benzoato de metilo

50 Una disolución del EJEMPLO 26B (211 mg) en THF (1.7 ml) a temperatura ambiente se trató con borano (689 ml) y se agitó durante 24 horas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N y se calentó a 50°C durante toda la noche. La disolución se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea (NH₃ 7 N 0-5% en metanol/diclorometano al 10%).

EJEMPLO 28B

55 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 28A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 28C

60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(3-(dimetilamino)propil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidida

65 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 28B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,61 (t, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,30 (m, 2H).

EJEMPLO 29

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

5

EJEMPLO 29A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)benzoato de metilo

10 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 26B en el EJEMPLO 28A.

EJEMPLO 29B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)benzoico

15

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 29C

20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

25 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 29B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H, RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (br, 10H), 3,35 (t, 2H), 3,29 (t, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 1,92 (s, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

EJEMPLO 30

30 2-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenil)sulfonyl)fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida

EJEMPLO 30A

35 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilcarbamoil)fenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 30B

40

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilcarbamoil)fenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 30C

2-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenil)sulfonyl)fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida

50 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 30B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H, RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,80 (br, 11H), 3,34 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,27 (ddd, 2H).

EJEMPLO 31

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 31A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)fenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 30A por el EJEMPLO 26B en el EJEMPLO 28A.

65

EJEMPLO 31B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)fenoxi)benzoico

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 31C

10 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-((dimetilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

15 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 31B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H, RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,55 (br, 10H), 3,35 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,92 (s, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,31 (m, 2H).

EJEMPLO 32

20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfo-nil)-2-(3-morfolin-4-ilfenoxi)benzamida

EJEMPLO 32A

25 etil 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-morfolinofenoxi)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-morfolinofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 32B

30 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-morfolinofenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 32C

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfo-nil)-2-(3-morfolin-4-ilfenoxi)benzamida

40 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, RMN¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (br s, 1H), 9,50 (s a, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 3,00 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 1,96 (m, 2H).

EJEMPLO 33

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 33A

2-(3-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

55 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3-(benciloxi)fenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 33B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxifenoxi)benzoato de metilo

60 EJEMPLO 33A (510 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) se enfrió a 0°C, se trató con BBr₃ 1 M en CH₂Cl₂ (4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con una disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo 0-30% en hexano.

65

EJEMPLO 33C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(trifluorometilsulfonilo)fenoxi)benzoato de metilo

5 EJEMPLO 33B (180 mg) en THF (5 ml) se enfrió a -78°C, y se añadieron 0,5 ml de hexametildisilazida de litio en THF 1 M. La mezcla se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil-sulfonil)metanosulfonamida (146 mg). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche, se inactivó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró.

10

EJEMPLO 33D

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenoxi)benzoato de metilo

15 EJEMPLO 33C (60 mg), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (36 mg) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (2 mg) se disolvieron en 5 ml de una disolución de dimetoxietano:etanol 2M Na₂CO₃ (7:2:2). La mezcla se calentó a 130°C durante 15 min en un reactor de microondas y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 0-30%.

EJEMPLO 33E

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)fenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 33D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

25

EJEMPLO 33F

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)fenoxi)-N-((4-((3-morfo-lin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

30

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 33E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (br s, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47(d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,35 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d,1H), 6,77 (m, 3H), 6,57 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,45 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).

35

EJEMPLO 34

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

40

EJEMPLO 34A

2-(2-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

45 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 2-clorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 34B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

50

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 34C

55 ácido 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 34D

60

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

65 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,90 (td, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,21

(m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28-2,04 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 35

5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 35A

10 2-(3,5-diclorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 3,5-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

15 EJEMPLO 35B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)benzoato de etilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

20 EJEMPLO 35C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)benzoico

25 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 35D

30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 35C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,14 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 0,97 (s, 6H).

35 EJEMPLO 36

40 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 36A

45 2-(3-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo 2-clorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 36B

50 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 36C

55 ácido 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

60 EJEMPLO 36D

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

65 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,12 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 1H),

7,11 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,05 (s a, 1H), 3,55 (s a, 2H), 3,31 (s, 6H), 2,99 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,51 (s a, 3H), 2,41 (s, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 37

5 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 37A

10 4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-carbaldehido

15 2-bromo-5-hidroxibenzaldehido (20 g), ácido 4-clorofenilborónico (17,1 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,75 g) se disolvieron en 475 ml de una disolución dimetoxietano:etanol 2M Na₂CO₃ (7:2:2). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo, se lavó completamente con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se suspendió en 500 ml de una mezcla de hexano:éter (2:1). El compuesto del título se recogió por filtración.

EJEMPLO 37B

20 4-((4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 37A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido en el EJEMPLO 1A.

25 EJEMPLO 37C

4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

30 EJEMPLO 37B (2 g), La sal de ácido clorhídrico de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (2,15 g), y carbonato de cesio (9,70 g) se combinaron en 10 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante toda la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron completamente con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se suspendió en 100 ml de éter y el producto se obtuvo por filtración.

35

EJEMPLO 37D

40 2-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-iloxi)-N,N-dimetiletanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 37C por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 37E

45 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36A por el EJEMPLO 3A y el EJEMPLO 37D por el EJEMPLO 3F en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 37F

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 37E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

55 EJEMPLO 37G

60 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 37F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,88 (br s, 1H), 9,52 (s a, 1H), 9,30 (s a, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 1,83 (m, 2H).

65

EJEMPLO 38

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 38A

6,6-dimetil-4-oxotetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de NaH lavado con hexano (0,72 g, 60%) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió una disolución de 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió carbonato de dimetilo (6,31 ml) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla se acidificó con una disolución acuosa de HCl al 5% y se extrajo con diclorometano (100 ml x3) y se lavó con agua y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de tilo al 10% en hexano para obtener el producto.

EJEMPLO 38B

6,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

A una suspensión fría (0°C) con agitación de NaH (0,983 g, 60% en aceite mineral, se lavó con hexano tres veces) en éter (50 ml) se añadió el EJEMPLO 38A (3,2 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de añadir anhídrido triflico (4,2 ml). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con éter (200 ml) y se lavó con HCl al 5%, agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄, la evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto que se utilizó sin purificación adicional.

EJEMPLO 38C

4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

A una disolución del EJEMPLO 38B (2,88 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,88 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,578 g) en tolueno (40 ml) y etanol (10 ml) se añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 N (10 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras la filtración y evaporación del disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de tilo al 3% en hexano para obtener el producto.

EJEMPLO 38D

(4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metanol

A una disolución del EJEMPLO 38C (1,6 g) en éter (20 ml) se añadió LiAlH₄ (1,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se acidificó cuidadosamente con HCl acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Tras la filtración y evaporación del disolvente, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de tilo al 10% en hexano para obtener el producto.

EJEMPLO 38E

4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-carbaldehido

A una disolución de cloruro de oxalilo (1,1 g) en diclorometano (30 ml) a -78°C se añadió dimetilsulfóxido (6,12 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y a continuación se añadió una disolución del EJEMPLO 38D (1,2 g) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas antes de añadir trietilamina (10 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche y se dejó que la temperatura aumentara hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras la filtración y evaporación del disolvente, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de tilo al 5% en hexano para obtener el producto.

EJEMPLO 38F

2-(2-clorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 34A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 38G

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

5 A una disolución del EJEMPLO 38E (100 mg) y el EJEMPLO 38F (177 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaOH al 2%, agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ y filtrar, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para obtener el producto.

10

EJEMPLO 38H

ácido 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

15 A una disolución del EJEMPLO 38G (254 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH H₂O (126 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de HCl al 5% y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Después de lavar con salmuera, se secó con Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto.

20 EJEMPLO 38I

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 38H y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,33 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,04 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

30

EJEMPLO 39

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

35

EJEMPLO 39A

2-(3-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetiletanamina

40 Una disolución de 3-(benciloxi)fenol (2,002 g), 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (1,459 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se trató con carbonato de cesio (3,91 g) y se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y una disolución acuosa de NaOH 1 N y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea NH₃ 7N al 5% en metanol-diclorometano) para obtener el producto deseado.

45

EJEMPLO 39B

3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenol

50

EJEMPLO 39A (450 mg) se disolvió en acetato de etilo (10 ml). El matraz se purgó tres veces con nitrógeno seguido por la adición de Pd/C al 10% (45 mg). La mezcla de reacción se mantuvo bajo 1 atm (101 kPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

55

EJEMPLO 39C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)benzoato de metilo

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 39B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 39D

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)benzoico

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 39C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 39E

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 39D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H, RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (m, 1H), 9,60 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,45 (dd, 3H), 4,24 (s, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,67 (s, 10H), 3,48 (s, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,85 (s, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,27 (d, 2H).

EJEMPLO 40

2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperid in-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 40A

2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-amino-3-clorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 40B

2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40A por -2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y el EJEMPLO 3F por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 40C

ácido 2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 40D

2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperid in-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,70 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,80 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 41

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 41 A

4-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una suspensión de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,664 g) trietilamina (2 ml) y 1-isopropilpiperidin-4-amina (1 g) en dioxano (10 ml) se agitó durante 16 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material sólido se eliminó por filtración. El material sólido se lavó con metanol/diclorometano al 20%, y la mezcla se concentró a vacío, para proporcionar el producto.

EJEMPLO 41B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 41A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,18 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d,

1H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 2H), 3,90-3,99 (m, 1H), 3,41 - 3,55 (m, 3H), 3,10 - 3,21 (m, 6H), 2,87 (s, 2H), 2,24 - 2,45 (m, 10H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,25 (d, 6H), 0,95 (s, 6H).

5 EJEMPLO 42

2-(2-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

10 EJEMPLO 42A

2-(2-bromofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

15 EJEMPLO 42B

2-(2-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 42A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 42C

ácido 2-(2-Bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 42B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 42D

30 2-(2-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 42C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 9,24 - 9,76 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,47 - 3,65 (m, 5H), 3,20 - 3,40 (m, 3H), 3,01 - 3,19 (m, 4H), 2,70 - 2,91 (m, 5H), 2,14 - 2,26 (m, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

40 EJEMPLO 43

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45 EJEMPLO 43A

2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enecarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38B sustituyendo el EJEMPLO 38A por 2-oxociclohexanecarboxilato de etilo.

50 EJEMPLO 43A

2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enecarboxilato de etilo

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38C sustituyendo el EJEMPLO 38B por el EJEMPLO 43A

EJEMPLO 43C

60 (2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38D sustituyendo el EJEMPLO 38C por el EJEMPLO 43B.

65

EJEMPLO 43D

2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enocarbaldehido

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38E sustituyendo el EJEMPLO 38D por el EJEMPLO 43C.

EJEMPLO 43E

- 10 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 43D.

- 15 EJEMPLO 43F

ácido 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 43E.

EJEMPLO 43 G

- 25 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 43F y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,11 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,15 (m, 8H), 1,70 (m, 8H).

EJEMPLO 44

- 35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indazol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 44A

- 40 4-metoxi-3-metil-1 H-indazol

- Una disolución de 1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etanona (1 g), hidrazina (1,04 g), y acetato de sodio (0,49 g) se agitó durante 72 horas en tolueno (10 ml). La mezcla se concentró, se capturó en DMSO (8 ml), y se calentó a 135°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en acetato de etilo (200 ml), y se enjuagó con 3x agua, y salmuera. La capa orgánica se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos 10-100%.

- 45 EJEMPLO 44B

3-metil-1-H-indazol-4-ol

- 50 Una disolución 1 M de BBr_3 (6.57 ml) se añadió a una disolución del EJEMPLO 44A (0,71 g) en diclorometano (30 ml), y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol, y la mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol/acetato de etilo al 10%.

EJEMPLO 44C

- 55 4-fluoro-2-(3-metil-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 44B por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

- 60 EJEMPLO 44D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metil-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de etilo

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 44C por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y el EJEMPLO 3F por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 44E

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metil-1H-indazol-4-iloxi)benzoico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 44F

10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indazol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfoli n-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 44E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,95 (br s, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 45

20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 45A

25 2-(2,3-difluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,3-difluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 45B

30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 45C

35 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 45D

40 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (500 MHz, piridina-d₅) 9,17 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 46

50 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il) amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 46A

55 2-(3-bromofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-bromofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 46B

60 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 46A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

65

EJEMPLO 46C

ácido 2-(3-Bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 46B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 46D

10 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 46C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,39 - 8,48 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,08 - 7,24 (m, 5H), 6,75 - 6,86 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (d, 4H), 3,23 - 3,39 (m, 3H), 3,05 - 3,20 (m, 4H), 2,78 - 2,91 (m, 5H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,13 - 2,28 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,78 - 1,92 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 47

20 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-etil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 47A

25 4-(1-etilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenesulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-etilpiperidin-4-amina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

30 EJEMPLO 47B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-etil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 47A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,18 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (d, 5H), 7,03 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,96 (td, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,13 - 3,21 (m, 5H), 3,10 (q, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,28 - 2,37 (m, 8H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (t, 3H), 0,95 (s, 6H).

40

EJEMPLO 48

45 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 48A

4-(1,2,2,6,6-Pentametilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenesulfonamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamina por 1-isopropilpiperidina-4-amina en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 48B

55 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 48A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,19 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (d, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,02 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (td, 1H), 6,86 (dd, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 3,16 - 3,23 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,45 - 2,54 (m, 2H), 2,31 (d, 6H), 2,17 (dd, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 49

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

5

EJEMPLO 49A

1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

10 Una mezcla de piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (45 g) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (24,74 g) en diclorometano (1000 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (61,9 g), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se lavó con hidróxido sódico 1 M y se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía instantánea en gel de sílice con metanol/diclorometano 10-20%.

EJEMPLO 49B

sal de clorhidrato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina

20 Una disolución del EJEMPLO 49A (52,57 g) en diclorometano (900 ml) se trató con una disolución acuosa de HCl 4 M (462 ml), se mezcló intensamente a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró.

EJEMPLO 49C

3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

25

Una mezcla del EJEMPLO 49B (22,12 g), agua (43 ml), y trietilamina (43,6 ml) en 1,4-dioxano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que el EJEMPLO 49B se disolvió completamente. A continuación, la disolución se trató con 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (20,3 g), se calentó a 90°C durante 16 horas, se enfrió y se concentró. Se añadió metanol al 10% en diclorometano, y la disolución se agitó intensamente a temperatura ambiente hasta que se produjo una suspensión fina y, a continuación, la mezcla se filtró.

30

EJEMPLO 49D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,18 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

40

EJEMPLO 50

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((7-fluoro-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45

EJEMPLO 50A

((3-fluoro-4-nitrofenoxi)metileno)dibenceno

50

Bromodifenilmetano (3,5 g) y 3-fluoro-4-nitrofenol se disolvieron en N,N-dimetilformamida (30 ml), y a continuación se añadió K₂CO₃ (4,2 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 M y salmuera, y a continuación se secó con Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo 1,5-2,0% en hexanos.

55

EJEMPLO 50B

5-(benzhidriloxi)-7-fluoro-1H-indol

60

El EJEMPLO 50A (2,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (60 ml), a continuación, dicha disolución se enfrió a -40°C. Bromuro de vinilmagnesio, 1,0M en tetrahidrofurano, (21 ml) se añadió a continuación gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -30°C. La reacción se agitó a -40°C durante 90 minutos, y se repartió entre una disolución saturada de NH₄Cl y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo 2,5-3,0% en

65

hexanos.

EJEMPLO 50C

5 7-fluoro-1H-indol-5-ol

El EJEMPLO 50B (240 mg) se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y metanol (9 ml), a continuación se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (35 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente con un globo de hidrógeno durante 90 minutos. La reacción se filtró a través de celite y se concentró para obtener el producto bruto que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 50D

15 4-fluoro-2-(7-fluoro-1 H-indol-5-iloxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 50C por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 50E

20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(7-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 50D por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 50F

25 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(7-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 50E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

30 EJEMPLO 50G

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((7-fluoro-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

35 EJEMPLO 50F (35 mg), EJEMPLO 3I (17 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (21 mg), y 4-dimetilaminopiridina (14 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (1,5 ml) durante toda la noche. La reacción se concentró y el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con 20-100% de CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, que proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. RMN¹H (300MHz, dimetil-sulfóxido-d₆) δ 11,62 (br s, 1H), 9,65, 9,45 (ambos v br s, total 2H), 8,55 (d, 1H), 8,17 (br d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,02, 3,82 (ambos br s, total 2H), 3,60 (v br m, 4H), 3,05 (v br m, 5H), 2,85, 2,80 (br m, br s, total 5H), 2,20 (br m, 5H), 2,00 (s a, 3H), 1,80 (v br m, 2H), 1,44 (br t, 2H), 0,95 (s, 6H).

45 EJEMPLO 51

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,21 (d, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,85 (d, 3H), 6,69 (d, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,38 (q, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,28 (m, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

55 EJEMPLO 52

2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (br s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,20 (s a, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,44 (m, 6H), 2,20 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

EJEMPLO 53

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-ilet)l)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

5

EJEMPLO 53A

5-formil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)benzoato de metilo

10 Se añadió anhídrido triflico (7,74 ml) a 5-formil-2-hidroxibenzoato de metilo (7,5 g) en 150 ml de CH₂Cl₂ a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (150 ml), se lavó 3x con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional.

EJEMPLO 53B

4'-cloro-4-formilbifenil-2-carboxilato de metilo

20 EJEMPLO 53A (14,5 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,88 g) CsF (12,2 g), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se agitaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El producto bruto se capturó en acetato de etilo (250 ml), se lavó con una disolución acuosa 1 M de NaOH 3X, y salmuera, se concentró, y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 10%.

EJEMPLO 53C

25

4'-cloro-4-(2-oxoetil)bifenil-2-carboxilato de metilo

30 A una disolución de óxido de (metoximetil)difenilfosfina (1,62 g) en 40 ml de tetrahydrofurano a -78°C, se añadió diisopropilamida de litio (2 M, 3,3 ml), y tras agitar durante 3 minutos, se añadió el EJEMPLO 53B (1,57 g), y la disolución se calentó a temperatura ambiente. NaH (230 mg), y 40 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron a lo anterior, y la mezcla se calentó a temperatura de 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaH₂PO₄. La disolución resultante se extrajo dos veces con éter, y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, y salmuera, y se concentró. La mezcla bruta de éteres de enol se capturó en una disolución acuosa de HCl 1 M (50 ml) y dioxano (50 ml), y se agitó a 60°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se vertió en una disolución de NaHCO₃. La disolución resultante se extrajo dos veces con éter, y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, y salmuera, y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional.

35

EJEMPLO 53D

40

4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 53C por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido y pirrolidina por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

45

EJEMPLO 53E

(4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metanol

50 El hidruro de diisobutil aluminio (1 M en hexanos, 7,8 ml) se añadió a una disolución del EJEMPLO 53D (0,89 g) en diclorometano (30 ml) a 0°C, y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de metanol, y a continuación se vertió sobre una disolución acuosa de NaOH 1 M (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, dos veces, y los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron.

55

EJEMPLO 53F

4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-carbaldehido

60 El EJEMPLO 53E (0,85 g) y periodinano de Dess-Martin (1,26 g) se agitaron en diclorometano (40 ml) durante 90 minutos. La reacción se inactivó con metanol (5 ml), se concentró, y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 10-50%.

EJEMPLO 53G

65

4-(3-(3-clorofenoxi)-4-(etoxicarbonil)fenil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36A por metil 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 53H

5 2-(3-clorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 53G por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

10 EJEMPLO 53I

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoato de etilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 53F por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido y el EJEMPLO 53H por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 53J

20 ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 53I por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 53K

25 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-ilet)il)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidada

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 53J por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,80 (br s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,33 (m, 8H), 3,07 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

EJEMPLO 54

35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidada

EJEMPLO 54A

40 2-(2,3-diclorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,3-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 54B

45 2-(2,3-diclorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

50 EJEMPLO 54C

ácido 4-(2,3-diclorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 54B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

55 EJEMPLO 54D

60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidada

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 54C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,16 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,11 (t, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 3,51 (d, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33 (d, 9H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

65

EJEMPLO 55

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indazol-4-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 44E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,95 (br s, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,04 (m, 7H), 2,75 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,22 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 56

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 56A

(Z)-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38B sustituyendo el EJEMPLO 38A por 2-oxocicloheptanocarboxilato de metilo.

EJEMPLO 56B

(Z)-2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38C sustituyendo el EJEMPLO 38B por el EJEMPLO 56A.

EJEMPLO 56C

(Z)-2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38D sustituyendo el EJEMPLO 38C por el EJEMPLO 56B.

EJEMPLO 56D

(Z)-2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enocarbaldehido

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38E sustituyendo el EJEMPLO 38D por el EJEMPLO 56C.

EJEMPLO 56E

(Z)-2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 56D.

EJEMPLO 56F

ácido (Z)-2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 56E.

EJEMPLO 56G

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 56F y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,06 (m, 6H), 2,70 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,26 (m, 5H), 2,07 (m, 4H), 1,73 (m, 5H), 1,52 (m, 5H).

EJEMPLO 57

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzamida

EJEMPLO 57A

4-fluoro-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(trifluorometil)fenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 57B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 57A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 57C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzoico

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 57B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 57D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 57C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,32 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (m, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,63 (m, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 58

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)benzamida

EJEMPLO 58A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-dihidro-5-hidroxi-1H-quinolin-2-ona por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 58B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 58A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 58C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 58B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,40 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,78 (d, 6H), 2,40 (t, 2H), 1,96 (m, 2H).

EJEMPLO 59

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 131D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 7,99 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,06 (d, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,25 (m, 10H), 3,07 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,20 (d, 5H), 2,04 (s, 2H), 1,96 (d, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 60

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,5-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 60A

2-(2,5-diclorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,5-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 60B

2-(2,5-diclorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 60A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 60C

2-cloro-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehido

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo N,N-dimetilformamida (3,5 ml) en diclorometano (30 ml) para obtener una disolución incolora. La mezcla se enfrió a -10 °C, y se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente, y se añadió lentamente 3,3-dimetilciclohexanona (5,5 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante una disolución de acetato de sodio (25 g en 50 ml de agua) a 0°C. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron, y se secaron a vacío.

EJEMPLO 60D

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehido

A un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió el EJEMPLO 60C (6,8 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,5 g) y acetato de paladio(II) (0,2 g) en agua (100 ml) para obtener una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (15 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g). Tras desgasificar, sometiendo el anterior a vacío y atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 45 °C durante 4 horas. Tras filtrar a través de gel de sílice, se utilizó éter (4x 200 ml) para extraer el producto. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo de 0 a 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 60E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2,5-diclorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido y el EJEMPLO 60B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 60F

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2,5-diclorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 60G

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,5-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,01 (br.s, 1H), 9,92 (br.s, 1H), 9,68 (br.s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,58 (m, 5H), 3,25 (m, 6H), 2,83 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 61

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 61 A

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-cloro-4-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 61B

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 61A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 61C

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 61B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 61D

ácido 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 61C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 61E

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 61D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,40 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (m, 8H), 2,16 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 62

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 62A

4,4-dimetil-2-oxociclopentanecarboxilato de metilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con el documento WO 2006/035061 (página 53).

EJEMPLO 62B

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclopent-1-enocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38B sustituyendo el EJEMPLO 38A por el EJEMPLO 62A.

EJEMPLO 62C

5

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38C sustituyendo el EJEMPLO 38B por el EJEMPLO 62B.

10

EJEMPLO 62D

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enil)metanol

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38D sustituyendo el EJEMPLO 38C por el EJEMPLO 62C.

EJEMPLO 62E

20

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38E sustituyendo el EJEMPLO 38D por el EJEMPLO 62D.

25 EJEMPLO 62F

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 62E.

EJEMPLO 62G

35

ácido 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 62F.

EJEMPLO 62H

40

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 62G y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,04 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,07 (d, 4H), 2,71 (m, 6H), 2,33 (m, 8H), 2,06 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,10 (m, 6H).

EJEMPLO 63

50

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 63A

55

4-fluoro-2-(3-metil-1H-indol-4-iloxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metil-4-indolol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

60 EJEMPLO 63B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-iloxi)benzoato de etilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63A por -2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y el EJEMPLO 3F por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 63C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metil-1H-indol-4-iloxi)benzoico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 63D

10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,92 (br s, 2H), 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,02 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 64

20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 64A

25 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo. El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-cloro-3-(trifluorometil)fenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 64B

30 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 64A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 64C

35 ácido 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 64B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 64D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 64C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,15 (m, 6H), 2,83 (m, 8H), 2,11 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 65

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-ciclo-propilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 65A

4-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 A una disolución de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,26 g) y 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (0,802 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,22 g) y 4-dimetilaminopiridina (35 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, agua, y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el residuo se disolvió en diclorometano y se introdujo en una columna y se eluyó con diclorometano (500 ml), NH₃ 7N al 5% en metanol al 10% en diclorometano (1,5 l) para obtener el producto.

65

EJEMPLO 65B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-ciclo-propilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 34C y el EJEMPLO 65A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,46 (dd, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (d, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,20 (m, 5H), 1,97 (m, 5H), 1,59 (m, 5H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 5H).

EJEMPLO 66

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indol-4-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 63C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,86 (br s, 2H), 8,51 (s a, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,98 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 67

25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,5-diclorofenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propi)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,46 (dd, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,48 (q, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,24 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 68

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propi)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 16D por el EJEMPLO 50F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 50G. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,58 (br s, 1H), 9,78 (s a, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,35-2,80 (serie de br m, total 22 H), 3,80 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

EJEMPLO 69

45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-morfolin-4-il)fenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propi)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,23 (dd, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

EJEMPLO 70

55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((3-(3-morfolin-4-il)-3-oxopropil)-1H-indol-5-il)oxi)benzamida

EJEMPLO 70A

(Z)-5-(benciloxi)-3-(3-morfolino-3-oxoprop-1-enil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

65 Una mezcla de 5-(benciloxi)-3-bromo-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,011 g), 1-morfolinoprop-2-en-1-ona (0,776 g), acetato de paladio (31 mg), tri-*o*-tolilfosfina (187 mg) y trietilamina (1,14 ml) en N,N-dimetilformamida (14 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y

disolución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 80% en hexano) para obtener el producto deseado.

5 EJEMPLO 70B

5-hidroxi-3-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70A por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

10 EJEMPLO 70C

5-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenoxi)-3-(3-morfolino-3-oxo-propil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 70D

20 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

Una disolución del EJEMPLO 70C (300 mg) en dioxano (2 ml) se trató con una disolución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno (0,378 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La disolución se concentró y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 EJEMPLO 70E

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-indol-5-iloxi)benzoico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 70F

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfo-nil)-2-((3-(3-morfolino-4-il-3-oxopropil)-1H-indol-5-il)oxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,35 (dd, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,42 (s, 20H), 3,12 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,78 (d, 6H), 2,61 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

40 EJEMPLO 71

2-(3-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

45 EJEMPLO 71A

ácido 2-(3-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 33A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 71B

55 2-(3-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 71A por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,28 (m, 12H), 3,17 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

60 EJEMPLO 72

65 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-cianofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 72A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-cianofenoxi)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-cianofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 72B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-cianofenoxi)benzoico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 72A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 72C

15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-cianofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 72B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,53 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,28 (m, 2H).

20

EJEMPLO 73

25 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 70E por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. ¹H NMR (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,34 (dd, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,44 (s, 18H), 3,28 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

30

EJEMPLO 74

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 74A

40 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-morfolinopropil)-1H-indol-5-il)oxi)benzoato de metilo

El EJEMPLO 70C (107 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (0,7 ml), seguido por la adición de borano 1 M en disolución de tetrahidrofurano (0,57 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con una disolución acuosa de HCl 1 N (1,5 ml). La disolución resultante se calentó a 50°C durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando acetato etilo 10-50% en hexano para dar el producto.

45

EJEMPLO 74B

50 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-morfolinopropil)-1H-indol-5-il)oxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 74A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 74C

55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 74B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,35 (m, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,58 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (dd, 5H), 7,35 (t, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,50 (m, 15H), 3,32 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

60

65

EJEMPLO 75

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

5

EJEMPLO 75A

4-((dimetilamino)metil)fenol

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-hidroxibenzaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y dimetilamina por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 75B

15 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 75A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 75C

20

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 75B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 75D

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 75C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,80 (br s, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,23 (m, 2H).

EJEMPLO 76

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 76A

2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(1H-imidazol-1-il)fenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 76B

ácido 2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 76A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 76C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 76B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40-7,58 (m, 8H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,08-3,21 (m, 6H), 2,35 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 77

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitrofenoxi)-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

65

EJEMPLO 77A

4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

- 5 4-Aminobenzenesulfonamida (6,80 g), tetrahidropiran-4-carboxaldehído (4,96 g), y triacetoxiborohidruro de sodio (16,74 g) en tetrahidrofurano (300 ml) y ácido acético (15 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se concentró y se capturó en acetato de etilo. La disolución resultante se lavó agua y salmuera, se concentró, y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 50%.

10 EJEMPLO 77B

2,2,2-trifluoroacetato de
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitrofenoxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sul
fonil)benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 8B por el EJEMPLO 50F y el EJEMPLO 77A por el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 50G. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,58 (br s, 1H), 9,58 (s a, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,52 (m, 7H), 7,40 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,71 (s a, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,47 (d, 2H), 4,37 (v br s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,50-3,40 (envolvente, 6H), 3,26 (m, 2H), 3,05, 2,96, 2,94, 2,85 (todos br s, total 4H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).
- 20

EJEMPLO 78

- 25 4-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)bencil(etil)carbamato de terc-butilo

EJEMPLO 78A

- 30 etil(4-hidroxibencil)carbamato de terc-butilo

- Se burbujeó dietilamina gaseosa en una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (2,0 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,2 g) en diclorometano (60 ml) hasta saturación. El matraz de reacción se detuvo, y la reacción se agitó durante 24 horas. A continuación se añadió NaOH 1 M (10 ml), seguido por carbonato de terc-butilo (3,57 g) y trietilamina (2,28 ml), y la reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se acidificó con una disolución saturada de NaH₂PO₄, se extrajo con acetato de etilo dos veces, y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos al 20% como eluyente para obtener el producto.
- 35

EJEMPLO 78B

- 40 2-(4-((tert-butoxicarbonil(etil)amino)metil)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 78A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

45 EJEMPLO 78C

ácido 2-(4-((tert-butoxicarbonil(etil)amino)metil)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 182B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 78D

- 55 4-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)carbonil)fenoxi)bencil(etil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 78C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 79

- 60 3-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)bencil(etil)carbamato de terc-butilo

EJEMPLO 79A

- 65 etil(4-hidroxibencil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-hidroxibenzaldehído por 4-hidroxibenzaldehído en el EJEMPLO 78A.

EJEMPLO 79B

5 2-(3-((tert-butoxicarbonil(etil)amino)metil)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 79A por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 79C

10

ácido 2-(3-((tert-butoxicarbonil(etil)amino)metil)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 79B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

15 EJEMPLO 79D

3-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)bencil(etil)carbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 79C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 80

25 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-((etilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 78D por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,63 (br s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (s, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

EJEMPLO 81

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-((etilamino)metil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 79D por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,60 (br s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,30-7,55 (m, 7H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

EJEMPLO 82

45 2-(4-(acetilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 82A

50 2-(4-acetamidofenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-acetamidofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 82B

55 ácido 2-(4-acetamidofenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico. El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 82A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 82C

60 2-(4-(acetilamino)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 82B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 7H), 7,34 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,27 (m, 9H), 3,02 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,24 (m, 2H).

EJEMPLO 83

4-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilme-thil)amino)fenil)sulfonil)amino)carbonil)fenoxi)fenilcarbarnato de terc-butilo

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,44 (m, 8H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,47 (m, 9H), 1,26 (m, 2H).

EJEMPLO 84

2-(1,1'-bifenil-2-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzarnida

EJEMPLO 84A

2-(bifenil-2-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-fenilfenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 84B

ácido 2-(bifenil-2-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 84A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 84C

30 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(1,1'-bifenil-2-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzarnida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 84B por el EJEMPLO 50F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 50G. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (v br s, 1H), 9,50 (v br s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 7H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25, 3,20 (ambos m, total 4H), 3,00, 2,80 (ambos br s, total 4H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

EJEMPLO 85

3-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilme-thil)amino)fenil)sulfonil)amino)carbonil)fenoxi)fenilcarbarnato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 19C. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,74 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,90 (qd, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (m, 2H).

EJEMPLO 86

2-(1,1'-bifenil-3-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzarnida

EJEMPLO 86A

2-(bifenil-3-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-fenilfenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 86B

ácido 2-(bifenil-3-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 86A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 86C

2,2,2-trifluoroacetato de
 2-(1,1'-bifenil-3-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 86B por el EJEMPLO 50F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 50G. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,82 (v br s, 1H), 9,60 (v br s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,55-7,20 (m, 15H), 7,00 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25, 3,20 (ambos m, total 4H), 3,00, 2,80 (ambos br s, total 4H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

EJEMPLO 87

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 87A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(2-(dimetilamino)etil)fenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 87B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 87A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 87C

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 87B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,52 (s, 10H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (dd, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,83 (d, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,27 (dt, 2H).

EJEMPLO 88

2-(4-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 88A

2-(4-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(benciloxi)fenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 88B

ácido 2-(4-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 88A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 88C

2-(4-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 88B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (m, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,41 (m, 13H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,27 (m, 10H), 2,90 (m, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

EJEMPLO 89

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-morfolin-4-ilfenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 32B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,22 (dd, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,70 (m, 6H), 3,30 (m, 6H), 3,00 (m, 6H), 2,83 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 90

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1,3-benzothiazol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 24B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,48 (s a, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,37 (m, 6H), 3,23 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,36 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,24 (m, 2H).

EJEMPLO 91

4-(3-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)fenil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

EJEMPLO 91 A

4-(3-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenoxi)fenil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el éster terc-butílico del ácido 1-(3-hidroxi-fenil)-piperazina-4-carboxílico por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 91B

ácido 2-(3-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 91A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 91C

4-(3-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)fenil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 91B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,21 (dd, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,41 (m, 6H), 3,34 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,00 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,40 (m, 9H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 92

2-(3-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)pro-pil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 71A por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,50 (m, 10H), 3,11 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 1,95 (m, 2H).

EJEMPLO 93

2-(3-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 71A por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,74 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,71 (m, 1H),

8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,17 (m, 10H), 2,67 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 94

5 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 94A

10 4-(2-(4-(benciloxi)fenoxi)etil)morfolina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(2-cloroetil)morfolina por 2-cloro-N,N-dimetiletanamina y 4-(benciloxi)fenol por 3-(benciloxi)fenol en el EJEMPLO 39A.

EJEMPLO 94B

4-(2-morfolinoetoxi)fenol

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 94A por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 94C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 94B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 94D

30 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-morfolinoetoxi)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 94C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 94E

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 94D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,46 (m, 1H), 9,98 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,96 (m, 5H), 6,71 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 16H), 3,27 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 95

45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 58B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H

(300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,41 (dd, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 96

2-(4-(benciloxi)fenoxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 88B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (m, 13H), 7,21 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,16 (m, 10H), 2,73 (d, 2H), 1,98 (m, 2H).

65

EJEMPLO 97

4-(4-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitro-fenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)fenil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

5

EJEMPLO 97A

4-(4-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenoxi)fenil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el éster terc-butílico del ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-piperazina-4-carboxílico por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 97B

15 ácido 2-(4-(4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 97A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 97C

20 4-(4-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitro-fenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)fenil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 97B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,44 (m, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,91 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,52 (m, 10H), 3,17 (s, 4H), 3,04 (m, 10H), 1,97 (d, 2H), 1,43 (s, 9H).

EJEMPLO 98

30 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(3-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

EJEMPLO 98A

35 4-(3-(benciloxi)fenil)piridina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(benciloxi)-3-bromobenceno por el EJEMPLO 33C y el ácido piridin-4-ilborónico por 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol en el EJEMPLO 33D.

40

EJEMPLO 98B

3-(piridin-4-il)fenol

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 98A por el EJEMPLO 33A en el EJEMPLO 33B.

EJEMPLO 98C

50 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 98B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 98D

55 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(piridin-4-il)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 98C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 98E

60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(3-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 98D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,87 (m, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,58 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,52 (m, 5H), 7,36 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (d,

1H), 4,22 (m, 2H), 3,89 (m, 7H), 3,41 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 99

5 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

EJEMPLO 99A

10 4-(4-(benciloxi)fenil)piridina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(benciloxi)-4-bromobenceno por el EJEMPLO 33C y el ácido piridin-4-ilborónico por 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol en el EJEMPLO 33D.

15 EJEMPLO 99B

4-(piridin-4-il)fenol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 99A por el EJEMPLO 33A en el EJEMPLO 33B.

20

EJEMPLO 99C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(piridin-4-il)fenoxi)benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 99B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 99D

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(piridin-4-il)fenoxi)benzoico

30

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 99C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 99E

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 99D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,80 (d, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,93 (m, 5H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,60 (s, 4H), 4,29 (m, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

40

EJEMPLO 100

45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)

2-(4-piridin-3-ilfenoxi)benzamida

EJEMPLO 100A

50

3-(4-(benciloxi)fenil)piridina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(benciloxi)-4-bromobenceno por el EJEMPLO 33C y ácido piridin-3-ilborónico por 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol en el EJEMPLO 33D.

55

EJEMPLO 100B

4-(piridin-4-il)fenol

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100A por el EJEMPLO 33A en el EJEMPLO 33B.

EJEMPLO 100C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(piridin-4-il)fenoxi)benzoato de metilo

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 100D

5 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(piridin-4-il)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 100E

10 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 100D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,53 (m, 5H), 7,35 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,80 (m, 8H), 3,42 (m, 4H), 3,14 (m, 8H), 1,94 (m, 2H).

EJEMPLO 101

20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoehoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 101 A

25 2-(4-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por 2-cloro-N,N-dimetil-etanamina y 4-(benciloxi)fenol por 3-(benciloxi)fenol en el EJEMPLO 39A.

30 EJEMPLO 101B

2-(4-hidroxifenoxi)-N,N-dimetilacetamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 101A por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 101C

40 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 101B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 101D

45 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 101C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 101E

50 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)-2-oxoehoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 101D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,68 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (dd, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 6,84 (m, 4H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,51 (s, 10H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,81 (d, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

EJEMPLO 102

60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 102A

65 4-bromo-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzoato de metilo

1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (296 mg), 4-Bromo-2-fluorobenzoato de metilo (311 mg) y carbonato de potasio (553 mg) se combinaron en dimetilsulfóxido y se calentaron a 90°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó completamente con agua y con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró.

5 EJEMPLO 102B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzoato de metilo

10 El EJEMPLO 102A (480 mg) y el EJEMPLO 1B (457 mg) se capturaron en dimetoxietano (7,5 ml) en un vial para microondas. Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (37 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (48 mg) y fosfato de potasio tribásico (423 mg) se añadieron. El vial se tapó y se calentó en un reactor de microondas CEM Discover durante 30 minutos a 150°C. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de celite y se concentró. El material se disolvió en dimetilsulfóxido:metanol 1:1 y se purificó mediante HPLC.

15 EJEMPLO 102C

ácido
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzoico

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 102B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 102D

25 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 102C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, piridina-d₅) δ 9,34 (d, 1H), 8,99 (t, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,36 (m, 12H), 1,74 (m, 2H).

EJEMPLO 103

35 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)-N-(4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

EJEMPLO 103A

40 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-hidroxi-N-metilbenzamida por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

45 EJEMPLO 103B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)benzoico

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 103A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 103C

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de
55 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)-N-(4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrofenilsulfonyl) benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 103B por el EJEMPLO 50F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 50G. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,79 (v br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,37 (q, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,99 (br m, 2H), 3,70 (v br s, 1H), 3,60, 3,50, 3,40 (todos br m, total 10H), 3,20, 3,10, 2,80 (todos br s, total 8H), 2,79, 2,77 (ambos s, total 3H), 1,99 (m, 2H).

EJEMPLO 104

65 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 103B por el EJEMPLO 50F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 50G. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,79 (v br s, 1H), 9,38 (v br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,37 (q, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (v br s, 1H), 3,80 (v br s, 1H), 3,50, (br m, 8H), 3,10, 3,05 (m, br s, 4H), 2,81, 2,80 (ambos s, 6H), 2,78, 2,77 (ambos s, 3H), 1,96 (m, 2H).

EJEMPLO 105

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoehoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 105A

2-(3-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por 2-cloro-N,N-dimetil-etanamina en el EJEMPLO 39A.

EJEMPLO 105B

2-(3-hidroxifenoxi)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105A por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 105C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 105D

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 105E

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(2-(dimetilamino)-2-oxoehoxi)fenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 105D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,66 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,16 (dd, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,46 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,48 (s, 10H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,89 (s, 1H), 1,60 (d, 2H), 1,26 (m, 2H).

EJEMPLO 106

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 106A

(Z)-5-(benciloxi)-3-(3-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-enil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo N,N-dimetilacrilamida por 1-morfolinoprop-2-en-1-ona en el EJEMPLO 70A.

EJEMPLO 106B

3-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-5-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 106A por el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 106C

5- $\left(5-\left(4-\left(4'-\text{clorobifenil-2-il}\right)\text{metil}\right)\text{piperazin-1-il}\right)-2-\left(\text{metoxicarbonil}\right)\text{fenoxi}\right)-3-\left(3-\left(\text{dimetilamino}\right)-3\text{-oxopropil}\right)-1\text{H-indol-1-c}$ arboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 106B por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 106D

10 4- $\left(4-\left(4'-\text{clorobifenil-2-il}\right)\text{metil}\right)\text{piperazin-1-il}\right)-2-\left(3-\left(3-\left(\text{dimetilamino}\right)\text{propil}\right)-1\text{H-indol-5-iloxi}\right)\text{benzoato de metilo}$

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 106C por el EJEMPLO 70C en el EJEMPLO 74A.

EJEMPLO 106E

15 ácido 4- $\left(4-\left(4'-\text{clorobifenil-2-il}\right)\text{metil}\right)\text{piperazin-1-il}\right)-2-\left(3-\left(3-\left(\text{dimetilamino}\right)\text{propil}\right)-1\text{H-indol-5-iloxi}\right)\text{benzoico}$

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 106D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 106F

20 4- $\left(4-\left(4'-\text{cloro-1,1'-bifenil-2-il}\right)\text{metil}\right)\text{piperazin-1-il}\right)-2-\left(\left(3-\left(3-\left(\text{dimetilamino}\right)\text{propil}\right)-1\text{H-indol-5-iloxi}\right)-\text{N}-\left(\left(3-\text{ni-tro-4}-\left(\text{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}\right)\text{amino}\right)\text{fenil}\right)\text{sulfonyl}\right)\text{benzamida}$

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 106E por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,97 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,54-7,36(m, 8H), 7,22 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 8H), 3,07 (m, 6H), 2,76 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,88 (m, 2H).

EJEMPLO 107

30 4- $\left(4-\left(4'-\text{cloro-1,1'-bifenil-2-il}\right)\text{metil}\right)\text{piperazin-1-il}\right)-\text{N}-\left(\left(4-\left(3-\left(\text{dimetilamino}\right)\text{propil}\right)\text{amino}\right)-3\text{-nitrofenil}\right)\text{sulfonyl}\right)-2-\left(3-\left(\text{hidroximetil}\right)\text{fenoxi}\right)\text{benzamida}$

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 9A por el EJEMPLO 50F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 50G. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,60 (v br s, 1H), 9,40 (v br s, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,55 (m 4H), 3,40 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,80, 2,79 (ambos s, total 6H), 1,98 (m, 2H).

40

EJEMPLO 108

45 4- $\left(4-\left(4'-\text{cloro-1,1'-bifenil-2-il}\right)\text{metil}\right)\text{piperazin-1-il}\right)-2-\left(\left(4-\text{metoxibencil}\right)\text{oxi}\right)-\text{N}-\left(\left(3-\text{nitro-4}-\left(\text{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}\right)\text{amino}\right)\text{fenil}\right)\text{sulfonyl}\right)\text{benzamida}$

45

EJEMPLO 108A

éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzoico

50 Se añadió 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1661 mg) a N,N-dimetilformamida (50 ml). Hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 430 mg) se añadió, la disolución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y se añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (2061 mg). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante tres días, se añadió a una disolución acuosa de HCl 0,01 M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua dos veces, se lavó con salmuera, y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el disolvente se eliminó a vacío.

55

EJEMPLO 108B

éster metílico del ácido 4-[4-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzoico

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 108A por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 108C

65 ácido 4-[4-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 108B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 108D

- 5 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((4-metoxibencil)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 108C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,79 (br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53-7,41 (m, 7H), 7,38 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,69 (s a, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 8H), 2,38 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,26 (m, 2H).

EJEMPLO 109

- 15 N-[[4-[[[(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)]benzamida

EJEMPLO 109A

- 20 4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida, 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina, ácido clorhídrico y trietilamina en dioxano (10 ml) se calentó a 110°C durante toda la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con agua (10 ml), y se filtró.

- 25 EJEMPLO 109B

N-(4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)]benzamida

30 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 6B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 109A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,09, 1,98 Hz, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,38 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 3,67-3,71 (m, 6H), 3,11 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,18-2,24 (m, 6H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,39-1,42 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 35 EJEMPLO 110

- 40 4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(2-clorofenoxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]enil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 110A

- 45 1-(4'-clorobifenil-2-il)etanona

Una mezcla de ácido 1-(2-bromofenil)etanona (3.1 g) 4-clorofenilborónico (2,92 g), dicloruro de bis(trifenilfosidina)paladio(II) (1,202 g) y Na₂CO₃ (3,30 g) en dimetoxietano/etanol/agua 7:2:3 (50 ml) se calentó a 100°C durante 3 horas y se concentró. El concentrado se suspendió en diclorometano (30 ml) y se filtró. El filtrado se introdujo en una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía instantánea con diclorometano/hexano 0%-50%.

- 50 EJEMPLO 110B

- 55 4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 110A (1,9 g) en diclorometano (3 ml) se trató con cloruro de titanio(IV) 1 M en diclorometano (9,06 ml), se enfrió a 0°C, se trató con piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,07 g), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se trató con NaCNBH₃ (0,828 g) en metanol (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se neutralizó con una disolución acuosa de NaOH y se concentró. El concentrado se trató con acetato de etilo y se filtró. El filtrado orgánico se lavó con agua y se concentró. El concentrado se disolvió en metanol/ácido trifluoroacético/dimetilsulfóxido, se llevó a una columna C18 de fase invertida y se eluyó con acetonitrilo 0-80% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua durante 70 minutos.

- 65

EJEMPLO 110C

1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazina

- 5 A una disolución del EJEMPLO 110B (650 mg) en diclorometano (6 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 50 minutos y se concentró. El concentrado se disolvió en diclorometano, se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 110D

- 10 4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)benzoato de etilo
- 15 El EJEMPLO 110C (252 mg) y 2-(2-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo (272 mg) en dimetilsulfóxido (15 ml) se trataron con hidrogenofosfato de potasio (219 mg), se agitaron a 135°C durante toda la noche, se enfriaron, se diluyeron con diclorometano, se lavaron con agua y se concentraron. El concentrado se disolvió en diclorometano, se introdujo en una columna de gel de sílice y se eluyó con un amoniaco 10M en metanol al 5% en diclorometano.

EJEMPLO 110E

- 20 ácido 4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)benzoico
- Una mezcla del EJEMPLO 110D (300 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) a 50°C se trató con NaOH al 10% (2085 ml), se agitó durante toda la noche, se neutralizó con HCl y se concentró. El concentrado se capturó en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

EJEMPLO 110F

- 30 4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(2-clorofenoxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino]fenil)sulfonil}benzamida
- 35 A una mezcla del EJEMPLO 110E (65mg), EJEMPLO 1G (74.9 mg) y 4-dimetilaminopiridina (58 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (45,5 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró. El concentrado se purificó mediante RP HPLC (acetonitrilo 10-70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua / 70 minutos). Se concentraron las fracciones que contenían producto, y el concentrado se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,11-7,19 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,17-1,33 (m, 5H).

EJEMPLO 111

- 45 N-{{4-[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(3,5-diclorofenoxi)fenil}sulfonil}-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrobenzamida

EJEMPLO 111 A

- 50 ácido 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzoico
- 55 A una disolución de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (2,13 g) y 1-metilpiperidin-4-amina (1,14 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (5 ml). A continuación, la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, agua y salmuera. Tras evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml). Después, se añadió LiOH H₂O (2 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró a continuación y el residuo se neutralizó con una disolución acuosa de HCl al 5%. El precipitado se filtró, se lavó con salmuera, y se secó a vacío para obtener el producto.

EJEMPLO 111B

- 60 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida
- 65 A una disolución de 2,4-difluorobencenosulfonamida (1.56 g) y 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina (2.32 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (5 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a 120°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras la filtración y evaporación del disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 40% en

hexano para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 111C

5 N-(4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilsulfonyl)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1 G sustituyendo el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 111A y el EJEMPLO 111B, respectivamente.

10 EJEMPLO 111D

15 N-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(3,5-diclorofenoxi)fenil]sulfonyl]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrobenzamida. A una disolución de 3,5-diclorofenol (81 mg) y el EJEMPLO 111C (72 mg) en diglima (3 ml) se añadió K₂HPO₄ (53 mg). La mezcla se agitó a 200°C en un reactor de microondas CEM Discover durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante RP HPLC (acetonitrilo 10-70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua / 70 minutos). Se concentraron las fracciones que contenían producto, y el concentrado se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,56 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,36 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,79 (m, 6H), 2,22 (m, 8H), 1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 112

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-[[4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 112A

30 4-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 112B

35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 112C

40 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

45 EJEMPLO 112D

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-[[4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 113

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-[[3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonyl]benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,93 (dd, 2H), 3,77 (s a, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,06 (d, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

EJEMPLO 114

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,74 (br m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,73 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 3,64 (t, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,79 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,22 (m, 7H), 1,98 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 115

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,33 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,87 (t, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (s, 4H), 2,20 (d, 6H), 1,96 (d, 4H), 1,73 (s, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 116

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,70 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (td, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,46 (dd, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,75 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (p, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 117

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 117A

4-(1-ciclopentilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-ciclopentilpiperidin-4-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 117B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 117A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,04 (m, 4H), 6,88 (td, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,29 (s, 8H), 3,05 (d, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,20 (d, 5H), 2,07 (s, 1H), 1,95 (d, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 118

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 118A

4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 118B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de etilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 118A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 118C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 118B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 118D

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 118C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,60 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 119

25 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclo-propilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 36C y el EJEMPLO 65A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,21 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,40 (m, 5H).

EJEMPLO 120

2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-il)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 61D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,73 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,07 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 6,25 (d, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 121

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(2,3-difluorofenoxi)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 65A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,42 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,44 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,61 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,46 (m, 4H).

EJEMPLO 122

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 122A

4-fluoro-2-(2-fluorofenoxi)benzoato de metilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 122B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 122C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)benzoico

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 122D

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,62 (m, 10H), 3,10 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,21 (m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 123

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(2-fluorofenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 65A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,21 (s, 8H), 3,21 (s, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 124

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,34 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,94 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 125

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-il)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,19 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,47 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EJEMPLO 126

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-il)etil]amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

60 EJEMPLO 126A

4-(2-morfolinoetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(N-morfolinil)-2-etilamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 126B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amin o]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 126A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,04 (m, 5H), 6,79 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (c, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,14 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 127

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,38 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,26 (m, 6H), 3,15 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,18 (m, 9H), 1,98 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 128

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)am ino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,75 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 3,65 (t, 4H), 3,47 (c, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 129

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil)amin o]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 126A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,48 (m, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (c, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 130

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 117A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,69 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 131

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)am ino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 131 A

(2-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano

El clorhidrato de metil viológeno (1,17 g) en N,N-dimetilformamida (80 ml) a 25°C se saturó con yoduro de trimetilo, se trató con 2-fluorobencenotiol (9,7 ml) y trietilamina (20 ml), se agitó durante 24 horas, se diluyó con agua (240 ml) y se extrajo con dietil éter. El extracto se lavó con una disolución acuosa de NaOH 1 M, disolución acuosa saturada de

cloruro de amonio y salmuera y se concentró.

EJEMPLO 131B

5 1-fluoro-2-(trifluorometilsulfonyl)benzene

El EJEMPLO 131A (17,346 g) en tetracloruro de carbono:acetonitrilo:agua 1:1:2 (800 ml) a 25°C se trató con peryodato de sodio (56,8 g) y cloruro de rutenio(III) hidratado (183 mg), se agitó durante 18 horas, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se filtró a través de gel de sílice.

EJEMPLO 131C

15 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenesulfonamide

EJEMPLO 131B (37,3 g) en ácido clorosulfónico (32,8 ml) a 120°C se agitó durante 18 horas, se enfrió a 25°C y se pipeteó sobre hielo triturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se capturó en isopropanol (706 ml) a -78°C, se trató con hidróxido de amonio (98 ml) durante 1 hora, se agitó durante 1 hora, se inactivó con una disolución acuosa de HCl 6 M (353 ml), se calentó a 25°C y se concentró. El concentrado se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se recristalizó en acetato de etilo/hexano.

EJEMPLO 131D

25 4-(1-methylpiperidin-4-ylamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenesulfonamide

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-metil-4-aminopiperidina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina y el EJEMPLO 131C por 4-fluoro-3-nitrobenzenesulfonamide en el EJEMPLO 4A.

30 EJEMPLO 131E

35 2-(3-chlorophenoxy)-4-(4-[[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl]piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-methylpiperidin-4-yl)amino]-3-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl}sulfonyl)benzamide

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 131D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,00 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,79 (nada, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 132

45 4-(4-[[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl]piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-cyclopropylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(3-fluorophenoxy)benzamide

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 65A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,43 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,50 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

EJEMPLO 133

55 4-(4-[[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl]piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-cyclopentylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(2,3-difluorophenoxy)benzamide

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 117A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,97 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,63 (m, 8H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 134

65 4-(4-[[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-en-1-yl]methyl]piperazin-1-yl)-N-({4-[(1-cyclopentylpiperidin-4-yl)amino]-3-nitrophenyl}sulfonyl)-2-(2-fluorophenoxy)benzamide

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 122C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 117A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,39 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,26 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,23 (m, 7H), 2,00 (m, 4H), 1,64 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

5

EJEMPLO 135

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

10

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 126A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,77 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

15

EJEMPLO 136

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-[(3-nitro-4-[(1-(thien-3-il)metil]piperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil]benzamida

20

EJEMPLO 136A

terc-butil éster del ácido 4-(2-Nitro-4-sulfamoil-fenilamino)-piperidina-1-carboxílico

25

4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc butilo (8,63 g) se disolvió en 1,4-dioxano (250 ml), y se añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (6,00 g) seguido por trietilamina (10,60 ml). La disolución se calentó a 90°C durante 20 horas y a continuación se enfrió. El disolvente se retiró al vacío, y el material se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando acetato de etilo en hexanos, aumentando hasta acetato de etilo al 100% y aumentando adicionalmente el metanol al 20% en diclorometano.

30

EJEMPLO 136B

3-Nitro-4-(piperidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 136A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 136C

3-nitro-4-(1-(tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

40

El compuesto del título se preparó sustituyendo tiofeno-3-carbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxal-dehído y el EJEMPLO 136B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 136D

45

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-[(3-nitro-4-[(1-(thien-3-il)metil]piperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil]benzamida

50

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 136C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,15 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,02 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

55

EJEMPLO 137

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-fluorofenoxi)benzamida

60

EJEMPLO 122C (203 mg), EJEMPLO 11A (124 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (142 mg), y 4-dimetilaminopiridina (90 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (8 ml) durante toda la noche. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10m, y eluyendo con un gradiente de 20-100% CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, que proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 50%. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título.

65

RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,71 (br t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (br m, 4H),

2,89 (br m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 138

- 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]ami-no]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(3-fluorofenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112C por el EJEMPLO 122C en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,70 (br t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,10 (br m, 4H), 2,94 (br m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,23 (br m, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 139

- 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]ami-no]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(4-fluorofenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 118C por el EJEMPLO 122C en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,75 (br t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,75 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (br m, 4H), 2,89 (br m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 140

- 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-[(4-[[1-(2-fluoroetil)pipe ridin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 140A

- 30 terc-butil éster del ácido 4-(2-Nitro-4-sulfamoil-fenilamino)-piperidina-1-carboxílico

4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc butilo (8,63 g) se disolvió en 1,4-dioxano (250 ml), y se añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (6,00 g) seguido por trietilamina (10,60 ml). La disolución se calentó a 90°C durante 20 horas y a continuación se enfrió. El disolvente se retiró al vacío, y el material se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexanos, aumentando hasta acetato de etilo al 100% y aumentando adicionalmente el metanol al 20% en diclorometano.

EJEMPLO 140B

- 40 3-Nitro-4-(piperidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 140A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 140C

- 45 4-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-ilamino]-3-nitro-bencenosulfonamida

Al EJEMPLO 140B (1000 mg) se añadió N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadieron 1-fluoro-2-yodoetano (462 mg) y trietilamina (1,18 ml) y la disolución se calentó a 70°C durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el material se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando acetato de etilo aumentando a metanol al 10% en diclorometano.

EJEMPLO 140D

- 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-[(4-[[1-(2-fluoroetil)pipe ridin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 140C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,41 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H),

4,71 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,89-3,70 (m, 2H), 3,17 (s a, 4H), 3,09-2,90 (m, 4H), 2,91-2,77 (m, 3H), 2,26 (s a, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,71 (c, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

65

EJEMPLO 141

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-morfolin-4-ilet)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 126A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,81 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (dt, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,62 (t, 4H), 3,50 (c, 2H), 3,20 (s a, 4H), 2,81 (s a, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 1,37-1,22 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 142

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 122C en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,71 (br t, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,45 (dd, 2H), 3,09 (br m, 4H), 2,93 (br m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,23 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 143

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 143A

4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propilamino]-3-nitro-bencenosulfonamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina por 4-amino-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 140A.

EJEMPLO 143B

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 143A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,55 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,12 (s a, 4H), 2,89 (s a, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,60-2,45 (m, 9H), 2,29-2,15 (m, 8H), 1,98 (s a, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 144

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 144A

2-(3-clorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

55 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 36A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 144B

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

60 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 144A por el EJEMPLO 38F en el EJEMPLO 38G.

EJEMPLO 144C

65 ácido 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 144B.

EJEMPLO 144D

5 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO1G por el EJEMPLO 144C y el EJEMPLO3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,33 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,17 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,63 (m, 5H), 2,26 (m, 4H), 2,13 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,20 (s, 6H).

EJEMPLO 145

15 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 145A

20 2-(2,3-difluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

25 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 45A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 145B

30 2-(2,3-difluorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 145A por el EJEMPLO 38F en el EJEMPLO 38G.

EJEMPLO 145C

35 ácido 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 145B.

EJEMPLO 145D

40 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO1G por el EJEMPLO 145C y el EJEMPLO3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,32 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,16 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,26 (s, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

EJEMPLO 146

50 N-({4-[(1-allilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)benzamida

EJEMPLO 146A

55 4-(1-allilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

60 clorhidrato de 3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida (0,27g), trietilamina (0,2 ml) y 3-bromo-prop-1-eno (0,1 g) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se secó a vacío. La mezcla se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol 0-20% en diclorometano.

65

EJEMPLO 146B

N-({4-[(1-allilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 146A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,37 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,13 (m, 8H), 2,74 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 147

2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 147A

2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-cloro-2-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 147B

2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 147A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 147C

2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 147B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 147D

ácido 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 147E

2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,33 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 148

2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-morfolin-4-il propil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 4A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,71 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (c, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,55 (m, 6H), 2,22 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 149

2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 149A

3-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)benzenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 149B

- 10 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ni-tro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO149A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,09 (m, 8H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,92 (m, 8H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 150

- 20 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-morfolin-4-il etil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 147D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO126A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,79 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 151

- 30 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 151A

- 35 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-cloro-6-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 151B

- 40 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 151A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

- 45 EJEMPLO 151C

ácido 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 151B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 151D

- 55 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

- 60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 151C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,56 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,15 (m, 8H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 152

- 65 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 151C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,54 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,59 (dd, 1H), 5,85 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,97 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,16 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 154

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 154A

6-fluoro-1H-indol-5-ol

El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-4-nitrofenol de acuerdo con el documento WO 02/12227 (página 78).

EJEMPLO 154B

4-fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3A sustituyendo 2-metil-5-indolol por el EJEMPLO 154A.

EJEMPLO 154C

2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3G sustituyendo el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO3A con piperazina y el EJEMPLO 154B, respectivamente.

EJEMPLO 154D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38F y el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 154C y el EJEMPLO 60D, respectivamente.

EJEMPLO 154E

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 154D.

EJEMPLO 154F

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,06 (m, 8H), 2,72 (m, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,98 (m, 5H), 1,72 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 155

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(1-metil-piperidin-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 155A

4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-aminometil-N-metilpiperidina por 3-(N-morfolinil-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 155B

5 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((1-metil-piperidin-4-il)m etil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 155A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,45 (br t, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,38 (d, 1H), 3,02-3,12 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 156

15 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-[(4-((1-metilpiperidin-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 45C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 155A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,54 (br t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,88 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (s a, 1H), 3,16 (m, 8H), 2,89 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 157

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 157A

4-fluoro-1H-indol-5-ol

35 El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-4-nitrofenol de acuerdo con el documento WO 02/12227 (página 78).

EJEMPLO 157B

4-fluoro-2-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3A sustituyendo 2-metil-5-indolol por el EJEMPLO 157A.

EJEMPLO 157C

2-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3G sustituyendo el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 3A con piperazina y el EJEMPLO 157B, respectivamente.

EJEMPLO 157D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38F y el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 157C y el EJEMPLO 60D, respectivamente.

EJEMPLO 157E

60 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 157D.

65

EJEMPLO 157F

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(4-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 157E y el EJEMPLO 31. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (dd, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,04 (m, 12H), 1,71 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 158

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[3-(metoximetoxi)-2-metilfenoxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 158A

4-fluoro-2-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metilbenceno-1,3-diol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 158B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 158A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 158C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metoximetoxi)-2-metil-fenoxi)benzoato de etilo

Una mezcla del EJEMPLO 158B (0,6 g), cloro(metoxi)metano (0,18 g) y carbonato de cesio (0,9 g) se suspendió en N,N-dimetilformamida (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con 20-100% de CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua.

EJEMPLO 158D

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metoximetoxi)-2-metilfenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 158C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 158E

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[3-(metoximetoxi)-2-metilfenoxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 158D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,43 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,19 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,09 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,07 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 159

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

En un tubo de microondas de 10 ml se introdujo el EJEMPLO 158E (54 mg) y cloruro de hidrógeno (1,25 M) en metanol (0,5 ml) en tetrahidrofurano (4 ml) para obtener una disolución. La mezcla se agitó a 60 °C en un reactor de microondas CEM Discover durante 20 minutos. El disolvente se secó a vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con 20-100% de CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua. La sal de ácido trifluoroacético se disolvió en diclorometano con amoníaco y se lavó con una disolución saturada de Na₂CO₃, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto en forma de base libre. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08

(m, 3H), 6,83 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,08 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,19 (m, 6H), 2,00 (m, 9H), 1,71 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 160

5 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 160A

10 2-(3-bromofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3A sustituyendo 2-metil-5-indolol por 3-bromofenol.

EJEMPLO 160B

2-(3-bromofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3G sustituyendo el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 3A con piperazina y el EJEMPLO 160A, respectivamente.

EJEMPLO 160C

25 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38F por el EJEMPLO 160B.

EJEMPLO 160D

ácido 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 160C.

EJEMPLO 160E

40 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 160D y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,29 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,09 (m, 6H), 2,99 (m, 5H), 2,87 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

EJEMPLO 161

50 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-yodofenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 161A

55 4-fluoro-2-(3-yodofenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3A sustituyendo 2-metil-5-indolol por 3-yodo-fenol.

EJEMPLO 161B

2-(3-yodofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3G sustituyendo el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 3A con piperazina y el EJEMPLO 161A, respectivamente.

EJEMPLO 161C

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-yodofenoxi)benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38F por el EJEMPLO 161B.

EJEMPLO 161D

- 10 ácido 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-yodofenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 161C.

- 15 EJEMPLO 161E

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3-yodofenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil sulfonil]benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 161D y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 6,71 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,15 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,76 (m, 1H), 1,20 (s, 6H).

- 25 EJEMPLO 162

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1-(2-hydroxietil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

- 30 EJEMPLO 162A

4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 162B

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 162A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 162C

- 45 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 162B por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 162D

- 50 N-(4-(1-(2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-(tert-butildimetilsililoxi)acetaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 162E

- 60 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1-(2-hydroxietil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

- 65 Una mezcla del EJEMPLO 162D (270 mg) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (5 ml, 1M en tetrahidrofurano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo 40-70%/ ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para dar el compuesto del título como sal de trifluoroacetato. La sal de trifluoroacetato se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 50%. La capa orgánica se secó

con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

5 EJEMPLO 163

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1-(2-feniletíl)piridín-4-il]amino]fenil)sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-fenilacetaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30 (m, 8H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,27 (m, 6H), 2,98 (m, 8H), 2,78 (s, 2H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 164

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3,4-diclorofenoxi)-N-({4-[[1-metilpiperidín-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 164A

2-(3,4-diclorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,3-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 164B

30 2-(3,4-diclorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 164C

35 ácido 2-(3,4-diclorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

40 EJEMPLO 164D

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3,4-diclorofenoxi)-N-({4-[[1-metilpiperidín-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 164C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 3H), 7,04 - 7,10 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,70 - 6,81 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,12 (s, 5H), 2,69 - 2,81 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,15 - 2,28 (m, 8H), 2,08 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,36 - 1,45 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (s, 6H).

50 EJEMPLO 165

2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[1-metilpiperidín-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

55 EJEMPLO 165A

2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-cloro-3,5-difluorofenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 165B

2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 165A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 165C

2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido y el EJEMPLO 165B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 165D

ácido 2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 165C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 165E

2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 165D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,30 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 166

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 166A

4-fluoro-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metoxifenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 166B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 166A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 166C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 166B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 166D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 166C por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,10 (br d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,68 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,30 (m, 3H), 3,80 (br m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (br m, 1H), 3,07 (br m, 4H), 2,80 (br m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (br m, 6H), 2,09 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 167

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[3-(hidroximetil)phe-noxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 167A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-formilfenoxi)benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-hidroxibenzaldehído por el EJEMPLO 1D y el EJEMPLO 214A por el EJEMPLO 1C en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 167B

- 10 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-formilfenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 167A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 167C

- 15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-formilfenoxi)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 167B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 167D

- 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

- 30 El EJEMPLO 167C (107 mg) se disolvió en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (9 ml), y se añadió NaBH₄ (13 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de añadir cuidadosamente una disolución acuosa de HCl 2 N (0,67 ml), la reacción se concentró y el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10m, y eluyendo con un gradiente de 20-100% CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 50%. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título. RMN¹H (500 MHz, CDCl₃/metanol-d₄) δ 8,80 (d, 1H), 8,45 (br d, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, 4H), 6,60 (dd, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,63 (s a, 1H), 3,15 (br t, 4H), 2,82 (s a, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,35 (m, 5H), 2,28 (br t, 4H), 2,20 (br t, 2H), 2,10 (br m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 168

- 40 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[(1,4-dimetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 168A

- 45 4-(benciloxycarbonilamino)-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 50 ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidina-4-carboxílico (5,0 g), difenilfosforil azida (DPPA, 4,58 ml), trietilamina (2,86 ml), y alcohol bencílico (4,26 ml) se agitaron en tolueno (45 ml) a 110°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos 10% como eluyente para obtener el producto puro.

EJEMPLO 168B

- 55 4-amino-4-metilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- El EJEMPLO 168A (4,5 g) y etanol (100 ml) se añadieron a Pd(OH)₂C al 20%, húmedo (0,900 g) en un frasco tipo SS de 250 ml presurizado, y se agitó durante 3 h a 30 psi (207 kPa) y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró para obtener el producto.

- 60 EJEMPLO 168C

4-metil-4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 168B por 3-(n-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 168D

4-(4-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 168C por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 168E

4-(1,4-dimetilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 EJEMPLO 168D (1.33 g), yodometano (0.29 ml), y trietilamina (0.65 ml) en acetonitrilo (20 ml) se agitaron durante 1 hora. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando metanol/diclorometano al 10% como eluyente para obtener el producto.

EJEMPLO 168F

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1,4-dimetilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 168E por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,55 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,34 (d, 1H), 2,94-3,12 (m, 11H), 2,70 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 169

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1,4-dimetilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 168E por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,49 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

35 EJEMPLO 170

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-[2-(2-metoxietoxi)etil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

40 Una mezcla del EJEMPLO 162C (100 mg), 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (52 mg), carbonato de cesio (70 mg) en N,N-dimetilformamida se calentó a 60°C durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo 40-70%/ TFA al 0,1% en agua para dar el compuesto del título como sal de trifluoroacetato. La sal de TFA se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 50%. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,26 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,21 (m, 7H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 171

2-(2-cloro-3-hidroxifenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

EJEMPLO 171 A

2-cloro-3-(metoximetoxi)fenol

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-clorobenceno-1,3-diol por el EJEMPLO 158B en el EJEMPLO 158C.

EJEMPLO 171B

2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 171A por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 171C

2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 171B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 171D

- 10 2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido y el EJEMPLO 171C por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

- 15 EJEMPLO 171E

ácido 2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 171D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 171F

- 25 2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 171E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

- 30 EJEMPLO 171G

2-(2-cloro-3-hidroxifenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 171F por el EJEMPLO 158 en el EJEMPLO 159. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,09 (m, 6H), 2,79 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 40 EJEMPLO 172

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(1-(3-fenilpropil)piperidin-4-il]amino)fenil]sulfonyl)benzamida

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 3-fenilpropanal por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido en el EJEMPLO 1A. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,81 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 50

EJEMPLO 173

- 55 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-[(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-bromo-2-metoxietano por 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el EJEMPLO 170. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,89 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,13 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 60

EJEMPLO 174

- 65 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-etil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 47A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 - 7,71 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,00-7,14 (m, 4H), 6,85 - 6,94 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,94 (d, 2H), 2,72 - 2,81 (m, 3H), 2,12 - 2,27 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 175

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopro-pilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 41A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,98 (bs, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,73 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,61 - 6,66 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,73 - 2,83 (m, 2H), 2,14 - 2,28 (m, 9H), 1,98 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,41 (t, 3H), 1,14 - 1,29 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 176

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 176A

2-(3-hidroxifenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo resorcinol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 176B

2-(3-hidroxifenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 176A por el EJEMPLO 3 A en el EJEMPLO 3 G.

EJEMPLO 176C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metoximetoxi)fenoli)benzoato de etilo

Una suspensión del EJEMPLO 176B (0,295 g), cloruro de metoximetilo (0,117 ml) y carbonato de cesio (0,334 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, acetato de etilo / hexanos 5% -20%) lo que proporciona el producto.

EJEMPLO 176D

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metoximetoxi)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 176C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 176E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metoximetoxi)fenoxi)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 176D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 176F

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Una suspensión del EJEMPLO 176E (35,5 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y HCl (1,25 M en metanol, 2 ml) se agitó durante 1 h a 60 °C. El producto se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC RP (C8, 30% -100% de CH₃CN/agua/TFA al 0,1%) para conseguir el producto. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,31 (s, 1H), 8,10 (s,

1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,05 (d, 4H), 2,68 - 2,80 (m, 3H), 2,20 (d, 6H), 2,08 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,39 (d, 2H), 1,21 - 1,36 (m, 9H), 0,94 (s, 6H).

5 EJEMPLO 177

2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 EJEMPLO 177A

2-cloro-3-fluorofenol

15 A una disolución de ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico (5,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y una disolución acuosa de NaOH 1 M (30 ml) a 0°C se añadió una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (4 ml), y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, se acidificó con una disolución acuosa concentrada de HCl, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron, y se sometieron a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/hexanos 10% como eluyente para obtener el producto.

20 EJEMPLO 177B

2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 177A por 2-metil-5-indolol y 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 177C

30 2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 177B por metil 2-bromo-4-fluorobenzoate y el EJEMPLO 3F por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

35 EJEMPLO 177D

ácido 2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 177C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

40 EJEMPLO 177E

2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 177D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (m, 6H), 2,27 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

50 EJEMPLO 178

2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 177D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,28 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,09 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 2,73 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

60 EJEMPLO 179

65 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 122C en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,50 (br t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (br m, 4H), 2,90 (br m, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (br m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

5 EJEMPLO 180

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2-metoxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 EJEMPLO 180A

4-fluoro-2-(2-metoxifenoxi)benzoato de etilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metoxifenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 180B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metoxifenoxi)benzoato de etilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 180A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 180C

25 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metoxifenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 180B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 180D

30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2-metoxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 180C por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,47 (d, 1H), 8,15 (br d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,80 (br m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (br m, 1H), 3,05 (br m, 1H), 3,00 (br m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,62 (s a, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (br m, 6H), 2,04 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,73 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

40 EJEMPLO 181

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2-metilfenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 EJEMPLO 181A

4-fluoro-2-(2-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metilfenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

50 EJEMPLO 181B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilfenoxi)benzoato de etilo

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 181A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 181C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilfenoxi)benzoico

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 181B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 181D

65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2-metilfenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 181C por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,40 (d, 1H), 8,12 (br d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,80 (br m, 1H), 3,10 (br m, 3H), 3,05 (br m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (br m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,20 (br m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 182

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-metilfenoxi)-N-([4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

EJEMPLO 182A

4-fluoro-2-(3-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilfenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 182B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 182A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 182C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metilfenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 182B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 182D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-metilfenoxi)-N-([4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 182C por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,40 (d, 1H), 8,10 (br d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 3,80 (br m, 1H), 3,10 (br m, 3H), 3,05 (br m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (br m, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,20 (br m, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (br m, 2H), 1,40 (br t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 183

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([6-(4-clorofenil)-1,3-benzodioxol-5-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

EJEMPLO 183A

6-(4-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehído

A una disolución de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxole-5-carbaldehído (4,6 g), ácido 4-clorofenilborónico (3,78 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,232 g) en tolueno (80 ml) y metanol (30 ml) se añadió una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 N (10 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo. La mezcla se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras la filtración y concentración del disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de tilo al 3% en hexano para obtener el producto.

EJEMPLO 183B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo del EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 183A.

EJEMPLO 183C

ácido 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 183B.

EJEMPLO 183D

5 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([6-(4-clorofenil)-1,3-benzodioxol-5-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo del EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 183C y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,02 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,08 (m, 6H), 2,72 (m, 5H), 2,33 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

EJEMPLO 184

15 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 184A

20 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-metilpiperazin-1-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 184B

30 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (m, 6H).

EJEMPLO 185

40 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 38H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,15 (m, 6H), 2,99 (m, 6H), 2,88 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

EJEMPLO 186

50 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorophe-noxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 145B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,14 (m, 6H), 3,00 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

EJEMPLO 187

60 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-[(1-(ciclo-propilmetil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 187A

65 4-(4-(N-(2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 162A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 187B

5 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

10 El EJEMPLO 187A se trató con TFA (0,5 ml) y se agitó durante 6 horas. El producto se concentró y se purificó mediante RP-HPLC (C8, 30% -100% de CH₃CN/agua/TFA al 0,1%).

EJEMPLO 187C

15 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(ciclo-propilmetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

20 Una suspensión del EJEMPLO 187B (50 mg), resina de ciclopropanocarbaldhido (100 mg) y MP-CNBH₃ (0,2 g, 2,43 mmol/g) en diclorometano (4 ml) / metanol (3 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con diclorometano/metanol y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC RP (C8, 30% -100% de CH₃CN/agua/TFA al 0,1%) para conseguir el producto. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,12 (s, 5H), 2,71 - 2,80 (m, 3H), 2,13 - 2,28 (m, 9H), 1,98 (s, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,99 - 1,11 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,84 (d, 1H), 0,63 (d, 2H), 0,33 (s, 2H).

EJEMPLO 188

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(ciclo-propilmetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 188A

4-(4-(N-(2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 162A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 188B

40 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 188A por el EJEMPLO 187A en el EJEMPLO 187B.

EJEMPLO 188C

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(ciclo-propilmetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 188B por el EJEMPLO 187B en el EJEMPLO 187C. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,41 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 3H), 7,04 - 7,16 (m, 4H), 6,94 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,02 - 3,15 (m, 5H), 2,95 (s, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 3H), 2,13 - 2,28 (m, 8H), 1,97 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,32 - 1,46 (m, 3H), 0,99 - 1,10 (m, 1H), 0,94 (s, 6H), 0,76 - 0,90 (m, 1H), 0,59 - 0,71 (m, 2H), 0,34 (d, 2H).

EJEMPLO 189

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el EJEMPLO 170. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (m, 8H), 3,16 (m, 4H), 2,96 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,47 (s, 2H), 0,96 (s, 6H).

65

EJEMPLO 190

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1-(2-morfolin-4-ilet)l]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-morfolinoacetaldehido por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido en el EJEMPLO 1A. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,46 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1,83Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,82 (m, 10H), 3,27 (m, 4H), 3,09 (m, 6H), 2,81 (m, 7H), 2,23 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 191

N-[(4-[[4-(aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 191A

4-((4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 191B

N-[(4-[[4-(aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 191A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,14 (s a, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 192

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 192A

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 192B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 192A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,38 (s, 1H), δ 8,65 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,10-3,17 (m, 4H), 2,80-2,81 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,76-1,85 (m, 4H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 193

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo del EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO 49C, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,08 (m, 4H), 6,60 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,04 (m, 7H), 2,71 (m, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,49 (m, 10H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 194

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

5

EJEMPLO 194A

(S)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo (S)-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 140A.

EJEMPLO 194B

15 (S)-3-(4-(N-(2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 194A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

20

EJEMPLO 194C

(S)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)fenilsulfonyl]benzamida

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 194B por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 194D

30 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

A una disolución del EJEMPLO 194C (470 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (1 ml) se añadió una disolución de formaldehído al 37% en agua (0,42 ml) y resina MP-CNBH₃ (947 mg, 2,38 mmol/g). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina se eliminó por filtración y la mezcla de reacción se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo, seguido por un gradiente de 3-10% de metanol/diclorometano. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,42 (d, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 7H), 2,83 (m, 4H), 2,61 (br m, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

EJEMPLO 195

45 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 195A

(R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

50

El compuesto del título se preparó sustituyendo (R)-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 140A.

EJEMPLO 195B

55 (R)-3-(4-(N-(2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 195A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

60

EJEMPLO 195C

(R)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)fenilsulfonyl]benzamida

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 195B por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 195D

5 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 195C por el EJEMPLO 194C en el EJEMPLO 194D.
 10 RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,13 (m, 5H), 2,76 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,24 (m, 7H), 1,90 (s a, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 197

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}-2-[3-(1H-pirrol-2-il)fenoxi]benzamida

Una mezcla del EJEMPLO 161 (0,095 g), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-ilborónico (0,025 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,012 g), y CsF (0,046 g) en dimetoxietano (2 ml) y metanol (1 ml) se calentó en un reactor de microondas CEM Discover (80 °C, 20 minutos). La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró. A continuación, el residuo se trató con HCl 4N en dioxano. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC
 25 Prep de fase invertida para obtener el compuesto del título. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,11-7,25 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18-2,24 (m, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 198

30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-[(4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 112C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 192A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,36-6,40 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,92 (s a, 2H), 2,76 (a, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 6H), 1,93 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 1,72-1,76 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

EJEMPLO 199

45 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,96 (m, 6H), 2,78 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

50

EJEMPLO 200

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida

EJEMPLO 200A

60 2,3-difluoro-4-nitrofenol

Una disolución de 2,3-difluoro-4-nitroanisol (10 g) en HBr al 48% (60 ml) y HBr al 30% en ácido acético (30 ml) se agitó a 120°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3x 200 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto.

65

EJEMPLO 200B

6,7-difluoro-1H-indol-5-ol

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 154A sustituyendo 2-fluoro-4-nitrofenol por el EJEMPLO 200A.

EJEMPLO 200C

- 10 2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3A sustituyendo 2-metil-5-indolol por el EJEMPLO 200B.

- 15 EJEMPLO 200D

2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3G sustituyendo el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 3A con piperazina y el EJEMPLO 200C, respectivamente.

EJEMPLO 200E

- 25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo del EJEMPLO 38F y el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 200D y el EJEMPLO 60D.

EJEMPLO 200F

- 30 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo del EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 200E.

- 35 EJEMPLO 200G

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

- 40 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo del EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 200F y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,12 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,14 (m, 10H), 1,74 (m, 3H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 201

- 50 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonyl)benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo del EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 200F y el EJEMPLO 49C, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,01 (m, 8H), 2,73 (s, 2H), 2,25 (m, 8H), 1,97 (m, 5H), 1,53 (m, 8H), 0,94 (m, 6H).

EJEMPLO 202

- 60 4-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl)amino]carbonil)fenoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc butilo

EJEMPLO 202A

- 65 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-hidroxiindole por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 202B

5 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 202A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 202C

10

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 202B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

15 EJEMPLO 202D

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 202C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo que se utilizó metanol al 2-10% en CH₂Cl₂ en la cromatografía.

EJEMPLO 202E

25 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de
4-(5-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}amino]carbonil}fenoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

30 El EJEMPLO 202D (0,58 g) se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml), y a continuación se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,14 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,02 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. A continuación, la reacción se filtró a través de celite, se concentró, y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm, eluyendo con 20-100% de CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, que proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,80 (v br s, 1H), 9,65, 9,45 (ambos v br s, total 2H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (br d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,05 (v br s, 1H), 3,85 (v br s, 1H), 3,60, 3,50, 3,40 (todos v br m, total 10H), 3,10 (v br m, 2H), 2,95, 2,90 (ambos br m, total 5H), 2,20 (br m, 4H), 2,05 (s a, 2H), 1,80 (br m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,45 (br t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 203

40 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 203A

45

4-(4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo N¹,N¹-dimetilciclohexano-1,4-diamina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

50

EJEMPLO 203B

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 203A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,16 (d, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 4H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,44 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,20 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 4H), 2,09 - 2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97 - 2,02 (m, 2H), 1,47 - 1,56 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,27 - 1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 0,93 - 0,98 (m, 6H).

60

EJEMPLO 204

65 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 204A

4-(4-(dietilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo N¹,N¹-dietilciclohexano-1,4-diamina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 204B

- 10 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dietilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(dietil-amino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 204A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,18 (d, 1H), 8,32 - 8,39 (m, 2H), 8,05 - 8,09 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 3H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,13 - 3,19 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,72 (t, 1H), 2,63 (q, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 4H), 2,11 (d, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,40 - 1,48 (m, 4H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,10 (t, 6H), 0,93 - 0,99 (m, 6H).

EJEMPLO 205

- 20 Trans-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 205A

- 25 trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo trans 4-morfolinociclohexanamina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 205B

- 35 Trans-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 205A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,17 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,73 - 3,78 (m, 4H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,15 - 3,21 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,50 - 2,54 (m, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,21 - 2,27 (m, 5H), 2,11 (d, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,36 - 1,43 (m, 4H), 1,28 - 1,34 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 206

- 45 4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(2-clorofenoxi)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 137 sustituyendo del EJEMPLO 122C por el EJEMPLO y el EJEMPLO 111A por el EJEMPLO 3I. RMN¹H (400 MHz, CH₂CD₂) δ 8,80 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,17 - 7,28 (m, 4H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,53 - 3,64 (m, 1H), 3,39 (q, 1H), 3,01 - 3,12 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 2,15 - 2,31 (m, 7H), 2,05 (d, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,22 (d, 3H).

EJEMPLO 207

- 55 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 207A

- 60 2-cloro-4-(metoximetoxi)fenol

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-clorobenceno-1,4-diol por el EJEMPLO 158B en el EJEMPLO 158C.

EJEMPLO 207B

- 65 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 207A por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 207C

5 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 207B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

10 EJEMPLO 207D

2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 207C por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 207E

20 ácido 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 207D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 207F

25 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 207E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 207G

35 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 207F por el EJEMPLO 158 en el EJEMPLO 159. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,30 (br s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 208

45 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 208A

50 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 207E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

55 EJEMPLO 208B

2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 208A por el EJEMPLO 158E en el EJEMPLO 159. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,33 (br s, 1H), 9,28 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (m, 10H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (m, 6H).

65

EJEMPLO 209

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

5

EJEMPLO 209A

éster metílico del ácido 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

10 Una disolución de metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 22,25 ml) y metanol (52 ml) se añadieron a un matraz y se enfriaron a -20°C usando un baño de acetonitrilo/hielo seco. 2-Azidoacetato de etilo (25% en peso en etanol, 50,3 g) y 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (5,00 g, disueltos en la disolución de 2-azidoacetato de etilo) se añadieron gota a gota a la disolución de metóxido de sodio en agitación a -20°C. A continuación, la disolución se agitó a -20°C durante 3,5 horas, y a continuación a 0°C durante una hora. La disolución se vertió sobre hielo, se filtró a vacío, y se lavó con agua. El sólido filtrado se capturó en xileno (100 ml), se lavó dos veces con salmuera, y se secó mediante sulfato de sodio anhidro y se filtró. En un matraz separado se llevó xileno (50 ml) a la temperatura de reflujo. La disolución de xileno que contenía el material filtrado se añadió gota a gota al xileno a temperatura de reflujo. La solución se mantuvo posteriormente a temperatura de reflujo durante cinco horas, se enfrió, y se puso en una nevera durante 16 horas. El precipitado se eliminó por filtración. El volumen del filtrado se redujo a vacío para generar una segunda cosecha de precipitado, que se lavó con hexanos, y a continuación con acetato de etilo al 5% en hexano y se combinó con el material de la primera filtración.

15

20

EJEMPLO 209B

25 ácido 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 209C

30

6-Fluoro-4-metoxi-1 H-indol

EJEMPLO 209B (1775 mg) se disolvió en N-metilpirrolidinona (75 ml), y se añadió polvo de cobre (2157 mg). La disolución se agitó para mantener el polvo de cobre suspendido, y la disolución se dividió entre nueve viales de reactor de microondas, conteniendo cada uno de ellos una barrita agitadora. Cada vial se calentó en un reactor de microondas CEM Discover a 260°C durante 25 minutos con agitación. Los viales se combinaron, se añadieron a agua, y se extrajeron con acetato de etilo. El éter se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. La disolución se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexanos.

35

40

EJEMPLO 209D

6-Fluoro-1H-indol-4-ol

45 Se añadió cloruro de aluminio (727 mg) a diclorometano (20 ml), la mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió bencilmercaptano (4512 mg). Se añadió gota a gota el EJEMPLO 209C (600 mg) disuelto en diclorometano (5 ml). La disolución se mezcló durante 30 minutos a 0°C. Se añadieron bencilmercaptano (451 mg) y cloruro de aluminio (727 mg), y la disolución se agitó durante 75 minutos a 0°C. La reacción se inactivó añadiendo una disolución acuosa de HCl 1 M. La disolución se extrajo con acetato de etilo, que posteriormente se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el filtrado se concentró y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 5% en hexano aumentando hasta acetato de etilo al 20% en hexanos y aumentando de nuevo a acetato de etilo al 50% en hexanos.

50

EJEMPLO 209E

55

éster etílico del ácido 4-fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-4-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209D por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 209F

60

éster etílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-fluoro-1H-indol-4-iloxi)-benzoico

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209E por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 209G

ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-fluoro-1H-indol-4-iloxi)-benzoico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209F por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 209H

10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (br s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 5,97 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,05 (s a, 4H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,74 (s a, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,72 (q, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 210

20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonyl}benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (br s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,32 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,26 (t, 2H), 6,00 (d, 1H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,72 (s a, 2H), 2,27-2,12 (m, 8H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,86-1,48 (m, 8H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 211

30 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl}benzamida

EJEMPLO 211A

35 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-metilpiperazin-1-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina y el EJEMPLO 131C por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 211B

45 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl}benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 207E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 211 A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 211C

50 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl}benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 211B por el EJEMPLO 158E en el EJEMPLO 159. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,90 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 212

60 2-({1,3-bis[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol-4-il)oxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(3-(dimetilamino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 212A

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(dimetilamino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 202C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 212B

10 2-([1,3-bis([4-metilpiperazin-1-il]metil]-1H-indol-4-il)oxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(dimetilamino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

15 EJEMPLO 212A (0,25 g) se disolvió en metanol (0,60 ml), al que se añadió formaldehído al 37% (peso) en agua (0,22 ml) y 1-metilpiperazina (0,33 ml). La reacción se calentó a 60°C durante dos horas, y a continuación se enfrió y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10m, y eluyendo con un gradiente de 20-100% CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, que proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 50%. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,68 (br t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (v br s, 4H), 3,05 (v br s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,60 (v br s, 2H), 2,40 (br m, 6H), 2,20 (m, 21H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 213

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(dimetilamino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-([3-([4-metilpiperazin-1-il]metil]-1H-indol-4-il)oxi)benzamida

30 Al EJEMPLO 212A (0,13 g) en metanol (0,30 ml) se al que se añadió formaldehído al 37% (peso) en agua (0,022 ml) y 1-metilpiperazina (0,033 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 50 minutos, y a continuación se enfrió y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10m, y eluyendo con un gradiente de 20-100% CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, que proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 50%. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,68 (br t, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (br d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,33 (s a, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (v br s, 4H), 3,03 (v br s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,60 (v br s, 2H), 2,42 (br m, 2H), 2,20 (m, 15H), 1,98 (s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 214

2-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil)fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida

EJEMPLO 214A

2-bromo-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 3F por el EJEMPLO 1B en el EJEMPLO 1C.

EJEMPLO 214B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(dimetilcarbamoil)phe-noxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 214A por el EJEMPLO 1C y 2-hidroxi-N,N-dimeth-ilbenzamida por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

EJEMPLO 214C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(dimetilcarbamoil)fenoxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 214B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 214D

2-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 214C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,01 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 215

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil sulfonil)-2-{{2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il}oxi}benzamida

EJEMPLO 215A

2-(3-amino-2-metilfenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-amino-2-metilfenol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 215B

(E)-2-(3-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetilideneamino)-2-metilfenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una mezcla de trietilamina (0,476 g) y trifenilfosfina (3,05 g) en CCl₄ (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,477 g) gota a gota a 0 °C. La disolución se agitó durante 10 minutos. Se añadió a esta solución el EJEMPLO 215A (1,08 g) en CCl₄ (5 ml). La disolución se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se enfrió, y se diluyó con acetato de etilo/hexano 3:7. El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:10 para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 215C

(E)-2-(2-(bromometil)-3-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetilideneamino)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla del EJEMPLO 215B (1,4 g), N-bromosuccinimida (0,671 g), y peróxido de benzoilo (0,044 g) en CCl₄ (20 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse, el sólido se eliminó por filtración. A continuación, el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:20 para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 215D

4-fluoro-2-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

Magnesio (0,081 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con el EJEMPLO 215C (1,3 g) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota a 0 °C. Tras finalizar la reacción, se añadieron a la reacción un par de cristales de I₂. Tras agitar durante 2 horas, el magnesio comenzó a desaparecer. La reacción se agitó durante 6 horas más a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:4 para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 215E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 215D por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 215F

Una mezcla del EJEMPLO 215E (0,13 g) y yoduro de litio (0,534 g) en piridina (2 ml) se calentó en un reactor de microondas CEM Discover (130 °C, 30 minutos). La piridina se eliminó a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. A continuación el residuo se purificó mediante HPLC Prep de fase invertida para obtener el producto deseado.

EJEMPLO 215G

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)-2-{[2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il]oxi}benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 215F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00-7,12 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,06-3,09 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 6H), 2,03-2,05 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,96 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 216

2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil) sulfonil)benzamida

EJEMPLO 216A

2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 207E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 216B

30 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 216A por el EJEMPLO 158E en el EJEMPLO 159. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,83 (br s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (br. s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,07 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,68 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 217

40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-{[6-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]oxi}benzamida

EJEMPLO 217A

45 4-nitro-2-(trifluorometil)fenol

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 200A sustituyendo 2, 3-difluoro-4-nitroanisol con 2-trifluorometil-4-nitroanisol.

EJEMPLO 217B

6-(trifluorometil)-1H-indol-5-ol

55 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la del 2-fluoro-4-nitrofenol del documento WO 02/12227 (página 78).

EJEMPLO 217C

60 4-fluoro-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3 A sustituyendo 2-metil-5-indolol por el EJEMPLO 217B.

65

EJEMPLO 217D

4-(piperazin-1-il)-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3G sustituyendo del EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 3A por piperazina y el EJEMPLO 217C, respectivamente.

EJEMPLO 217E

- 10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo del EJEMPLO 38F y el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 217D y el EJEMPLO 60D, respectivamente.

- 15 EJEMPLO 217F

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoico

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo del EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 217E.

EJEMPLO 217G

- 25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-([6-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]oxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo del EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 217F y el EJEMPLO 3I, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,02 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,05 (m, 7H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (m, 7H), 1,98 (m, 5H), 1,72 (m, 3H), 1,38 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

- 30

EJEMPLO 218

- 35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonyl)-2-([6-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]oxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo del EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 217F y el EJEMPLO 49C, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,03 (m, 5H), 6,69 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,02 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,25 (m, 10H), 1,95 (m, 4H), 1,48 (m, 5H), 0,92 (s, 6H).

- 40

EJEMPLO 219

- 45 2-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 219A

- 50 2-((2-aminotiazol-4-il)metoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (552 mg), sal de ácido clorhídrico de 4-(clorometil)tiazol-2-amina (600 mg) y Cs₂CO₃ (2,64 g) en 15 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x), se lavó con agua (2x), se secaron con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50% en hexanos.

- 55

EJEMPLO 219B

- 60 2-((2-aminotiazol-4-il)metoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 219A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 219C

2-((2-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-il)metoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

5 A una disolución del EJEMPLO 219B (280 mg), 4-(dimetilamino)piridina (2,94 mg), trietilamina (81 ml) en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadieron a temperatura ambiente como una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (134 ml) en 3 ml de tetrahidrofurano con una cánula. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo oleoso se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 25-60% en hexanos.

EJEMPLO 219D

15 ácido
2-((2-(tert-butoxicarbonilamino)tiazol-4-il)metoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 219C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 219E

25 4-((5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)metil)tiazol-2-il)carbamoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 219D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G respectivamente en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 219F

30 2-((2-(aminotiazol-4-il)metoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

35 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 219E por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 0,96 (s, 6H) 1,36 -1,78 (m, 8H) 1,99 (m, 6H) 2,14 -2,31 (m, 7H) 2,40 -2,64 (m, 3H) 2,78 (m, 2H) 2,92 (d, 6H) 3,16 -3,43 (m, 10H) 3,75 (m, 1H) 3,84 -3,96 (m, 2H) 5,01 (s, 2H), 6,51 (d, 1H) 6,57 (s, 1H) 6,63 (s, 1H) 6,93 (s, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,28 (d, 1H) 7,37 (d, 2H), 7,45 (d, 1H) 7,93 (dd, 1H) 8,28 (d, 1H) 8,62 (d, 1H).

EJEMPLO 220

40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[[4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 200F y el EJEMPLO 184A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,98 (m, 11H), 2,73 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,17 (m, 7H), 1,95 (s, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 221

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[[4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 2,94 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (m, 6H).

EJEMPLO 222

60 4-[[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[{4-[[1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)metil]-1,3-tiazol-2-il)carbamoato de terc-butilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 219D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G respectivamente en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 0,96 (s, 6H) 1,37 -1,54

(m, 1H) 1,60 -1,79 (m, 6H) 1,97 -2,08 (m, 3H) 2,15 -2,30 (m, 7H) 2,38 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,91 (d, 6H) 3,17 -3,26 (m, 5H) 3,69 -3,84 (m, 1H) 5,08 (s, 2H), 6,48 (d, 1H) 6,53 (s, 1H) 7,07 (d, 2H) 7,17 (s, 1H) 7,23 (d, 1H) 7,37 (d, 2H), 7,43 (d, 1H) 7,90 (dd, 1H) 8,22 (d, 1H) 8,58 (d, 1H) 10,39 (s, 1H) 11,35 (s, 1H).

5 EJEMPLO 223

2-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 222 por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 0,96 (s, 6H) 1,42 (t, 6H) 1,59 -1,76 (m, 6H) 1,92 -2,06 (m, 3H) 2,16 -2,42 (m, 11H) 2,78 (s, 4H) 3,20 -3,26 (m, 5H) 3,67 -3,82 (m, 1H) 4,99 (s, 2H), 6,50 (d, 1H) 6,55 (s, 1H) 6,62 (s, 1H) 6,91 (s, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,26 (d, 1H) 7,37 (d, 2H), 7,45 (d, 1H) 7,93 (dd, 1H) 8,24 (d, 1H) 8,60 (d, 1H).

15 EJEMPLO 224

2-[3-(acetilamino)fenoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

20 EJEMPLO 224A

2-(3-acetamidofenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-acetamidofenol por el EJEMPLO 1D en el EJEMPLO 1E.

25

EJEMPLO 224B

ácido 2-(3-acetamidofenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 224A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 224C

35 2-[3-(acetilamino)fenoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 224B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

EJEMPLO 225

45 2-[3-(acetilamino)fenoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 224B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,09 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,66 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 226

55 2-[(2-clorofenil)amino]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 226A

60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenilamino)benzoato de metilo

65 Una disolución del EJEMPLO 214A (500 mg), carbonato de cesio (429 mg), acetato de paladio (II) (21 mg), rac-BINAP (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo) (58,5 mg) y tolueno (6,4 ml) se desgasificó con N₂. La disolución se agitó a 115°C durante 5 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 2-cloroanilina (144 mg) y la mezcla de reacción se volvió a desgasificar con N₂ y se agitó a 115°C durante 45 minutos. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se

concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con diclorometano / metanol al 1%.

EJEMPLO 226B

5 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenilamino)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 226A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

10 EJEMPLO 226C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenilamino)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2 H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 226B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (br s, 1H), 9,15 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,97 - 8,20 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,46 - 3,78 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 2H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 2,96 - 3,14 (m, 6H), 2,13 - 2,31 (m, 8H), 1,98 (s a, 6H), 1,65 (s a, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

20 EJEMPLO 227

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-metoxi-1H-indol-5-il)oxi]-N-([3-nitro-4-[(1-t etrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonyl)benzamida

25 EJEMPLO 227A

6-Metoxi-1H-indol-5-ol

30 5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol (3,00 g) se añadió a metanol (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) en un frasco presurizado. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,832 g,) y la disolución se agitó bajo 30 psi (207 kPa) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón, el disolvente se eliminó a vacío, el residuo se capturó en acetato de etilo, la disolución se filtró a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice, y el disolvente se eliminó por filtrado a vacío.

35 EJEMPLO 227B

éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(6-metoxi-1H-indol-5-iloxi)-benzoico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo, y el EJEMPLO 227A por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 227C

45 éster metílico del ácido 2-(6-Metoxi-1H-indol-5-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 227B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

50 EJEMPLO 227D

éster metílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-metoxi-1H-indol-5-iloxi)-benzoico

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 227C por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 227E

60 ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-metoxi-1H-indol-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 227D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 227F

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-metoxi-1H-indol-5-il)oxi]-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 227E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,02 (br s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,96-3,87 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,97 (m, 8H), 2,70 (s a, 2H), 2,13 (s a, 8H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 229

2-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 229A

2-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-aminobenzo[d]tiazol-6-ol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 229B

2-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 229A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 229C

2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 229B por el EJEMPLO 219B en el EJEMPLO 219C.

EJEMPLO 229D

ácido

2-(2-(tert-butoxicarbonilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 229C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 229E

6-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil)carbamoi)fenoxi)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 229D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G respectivamente en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 229F

2-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 229E por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 0,93 (s, 6H) 1,39 (t, 6H) 1,62 -1,80 (m, 6H) 1,91 -2,24 (m, 10H) 2,50 -2,62 (m, 4H) 2,74 (s, 4H) 2,97 -3,18 (m, 5H) 3,66 -3,82 (m, 1H) 6,24 (d, 1H) 6,64 (dd, 1H) 6,75 (dd, 1H) 6,92 (d, 1H) 7,01 -7,12 (m, 3H) 7,20 (d, 1H) 7,31 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,52 (d, 1H) 7,61 -7,71 (m, 1H) 8,09 (d, 1H) 8,44 (d, 1H).

EJEMPLO 230

2-[(2-clorofenil)amino]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 226B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (br s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 - 6,92 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 3,88 (s a, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 7H), 2,66 - 2,83 (m, 6H), 2,07 - 2,32 (m, 8H), 1,97 (s a, 3H), 1,78 (s a, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 231

10 5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(((4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]amino)carbonil)fenoxi]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

EJEMPLO 231A

15 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-hidroxiindole por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 231B

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 231A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 231C

25 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 231B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

30 EJEMPLO 231D

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 231C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 11A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H, salvo que se utilizó metanol al 2-10% en CH₂Cl₂ en la cromatografía.

EJEMPLO 231E

40 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(((4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]amino)carbonil)fenoxi]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 231D por el EJEMPLO 202D en el EJEMPLO 202E. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,63 (v br s, 1H), 9,40 (v br s, 2H), 8,61 (br t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,60, 3,50, 3,30 (todos v br m, total 10H), 3,10 (br m, 4H), 2,79 - 2,77 (ambos s, total 6H), 2,20 (br m, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,85 (br m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,45 (br t, 2H), 0,95 (s, 6H).

50 EJEMPLO 232

2-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil)benzamida

55 EJEMPLO 232A

6-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)carbamoyl)fenoxi)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 229D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G respectivamente en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 232B

65 2-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 232A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 0,95 (s, 6H) 1,44 (br. s, 6H) 1,61 -1,89 (m, 3H) 1,90 -2,12 (m, 5H) 2,13 -2,32 (m, 4H) 2,36 -2,63 (m, 6H) 2,97 -3,78 (m, 16H) 4,01 (dd, 2H) 6,30 (s, 1H) 6,72 (d, 1H) 6,84 (d, 1H) 7,11 (m, 3H) 7,18 -7,32 (m, 6H) 7,33 -7,55 (m, 5H) 7,68 -7,89 (m, 1H) 8,17 (d, 1H) 8,57 (d, 1H) 9,25 (br. s, 1H) 11,62 (br. s, 1H).

EJEMPLO 233

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino }fenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 254A por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137, RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (br s, 1H), 8,62 (br t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,43 (dd, 2H), 3,18 (br m, 2H), 3,04 (br m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,17 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 234

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 205A por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (br d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (br d, 1H), 7,11 (br d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,62 (br m, 4H), 3,58 (v br s, 1H), 3,00 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (br m, 4H), 2,47 (v br s, 1H), 2,18 (br m, 6H), 2,06 (br m, 2H), 1,93 (br m, 4H), 1,40 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 235

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-(14-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 200F por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 205A por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (br d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (br d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,91 (br d, 1H), 6,66 (br d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,62 (br m, 4H), 3,58 (v br s, 1H), 3,00 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (br m, 4H), 2,47 (v br s, 1H), 2,18 (br m, 6H), 2,06 (br m, 2H), 1,93 (br m, 4H), 1,40 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 236

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 236A

1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclopropanocarbaldéido por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 236B

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 236A por el EJEMPLO 1 A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 236C

4-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 236B por 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 236D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 236C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 3H), 7,41 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,57 (dd, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,86 (d, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,19 (d, 4H), 2,07 - 2,13 (m, 4H), 1,93 - 2,00 (m, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,84 - 0,91 (m, 1H), 0,45 - 0,49 (m, 2H), 0,11 (q, 2H).

EJEMPLO 237

4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 200F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 236C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,51 - 6,54 (m, 1H), 3,50 - 3,55 (m, 1H), 3,07 - 3,13 (m, 4H), 2,83 - 2,87 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,11 - 2,23 (s, 8H), 1,93 - 2,00 (m, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,84 - 0,90 (m, 1H), 0,44 - 0,49 (m, 2H), 0,08 - 0,12 (m, 2H).

EJEMPLO 238

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetraahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,19 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,87-1,90 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 239

35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 200F por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 254A por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (br s, 1H), 8,70 (v br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s a, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,95 (v br s, 1H), 6,83 (v br s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 3,18 (br m, 2H), 3,04 (br m, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 240

45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(2-hidroxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilet)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 240A

N-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C y 4-cloro-3-nitroben-zenesulfonamida por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137.

EJEMPLO 240B

60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(2-hidroxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilet)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

65 El EJEMPLO 240A (150 mg) se disolvió en dioxano (1,8 ml), a continuación se añadió 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (35 mg) y trietilamina (0,078 ml). La reacción se calentó a 110°C durante 20 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10μm, y eluyendo con un gradiente de 20-100% CH₃CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, que

proporciona el producto en forma de sal de trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ al 50%. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,03 (t, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,26 (dd, 2H), 3,02 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,61 (br m, 2H), 1,38 (m, 3H), 1,30 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 241

4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 241A

4-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 241B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 241A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 2H), 9,10 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,22 (t, 1H), 3,51-3,62 (m, 6H), 3,41 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,09-2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,45-1,51 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

30

EJEMPLO 242

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida

35

EJEMPLO 242A

2-(4-amino-2-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

A una disolución de 2,4-difluorobenzoato de etilo (6,48 g) y 4-amino-2-clorofenol (5,0 g) en diglima (40 ml) se añadió K₃PO₄ (7,39 g). La mezcla se agitó durante toda la noche a 110°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para obtener el producto.

45 EJEMPLO 242B

2-(4-amino-2-cloro-5-iodofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

A una disolución del EJEMPLO 242A (8,15 g) en diclorometano (60 ml) se añadió tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (9,79 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa de Na₂S₂O₃, agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para obtener el producto puro.

55 EJEMPLO 242C

2-(4-amino-2-cloro-5-((trimetilsilil)etnil)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

A una mezcla del EJEMPLO 242B (3,0 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (242 mg), CuI (66 mg) en trietilamina (30 ml) se añadió trimetilsililacetileno (2,2 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NH₄Cl, agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para obtener el producto puro.

65

EJEMPLO 242D

2-(4-amino-2-cloro-5-etinilfenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

- 5 A una disolución del EJEMPLO 242C (2,69 g) en metanol (20 ml) se añadió CsF (5 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó.

EJEMPLO 242E

- 10 2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo
- 15 A una disolución del EJEMPLO 242D (1,0 g) en etanol (20 ml) se añadió NaAuCl₄ · 2H₂O (60 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para obtener el producto puro.

EJEMPLO 242F

- 20 2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3G sustituyendo el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 3A por piperazina y el EJEMPLO 242E respectivamente.

EJEMPLO 242G

- 25 2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo
- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38F y el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 242F y el EJEMPLO 60D.

EJEMPLO 242H

- 35 ácido 2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico
- El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 242G.

EJEMPLO 242I

- 40 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonyl]benzamida
- 45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 242H y el EJEMPLO 49C, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,13 (m, 8H), 2,71 (s, 2H), 2,24 (m, 8H), 1,95 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 243

- 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonyl]benzamida
- 55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 200F. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,30 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 244

- 60 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida
- 65 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 242H y el EJEMPLO 184A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s,

1H), 9,19 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 2,94 (m, 10H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 245

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 245A

1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo tiazol-4-carbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carbaldehído y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 245B

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 245A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 245C

3-nitro-4-(1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 245B por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 245D

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 245C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,90-2,98 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 246

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,60 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,21-3,32 (m, 4H), 3,20 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,16 (s a, 2H), 1,90-1,98 (m, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 247

2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 40C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,63-3,70 (m, 6H), 2,96 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 248

N-[[4-[(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 191A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,07 (d, 1H),

3,85-3,89 (m, 4H), 3,61-3,63 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 4H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,14-2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 249

5 4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 249A

10 Una mezcla de (3S,4R)-1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,42 g) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,095 g) en etanol (15 ml) se hidrogenó con un globo de H₂. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 249B

(3R,4S)-3-hidroxi-1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo tiazol-4-carbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carbaldehído y el EJEMPLO 249A por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 249C

25 (3R,4S)-4-amino-1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 249B por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 249D

30 4-((3S,4R)-3-hidroxi-1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 249C por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 249E

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[(3S,4R)-3-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 249D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 9,07-9,09 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,19-7,32 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 6,62-6,64 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 250

50 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 250A

4-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo (4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 250B

60 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 34C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 250A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (dd, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 3,54-3,65 (m, 6H), 3,42 (d, 2H), 3,21 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,26-2,34 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H),

1,48-1,55 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 251

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo tetrahidro-2H-piran-4-amina por 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol en el EJEMPLO 240B. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,03 (br m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,91 (br m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 252

15 4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-(morfolin-4-il amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 252A

20 4-(morfolinoamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo morfolin-4-amina por 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 252B

30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-(morfolin-4-il amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 252A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,38 (s, 1H), 9,26 - 9,30 (m, 2H), 8,48 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,41 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,54 - 6,58 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (t, 2H), 2,07 - 2,13 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 253

40 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 36C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 252A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,26 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10-7,16 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,23 - 2,28 (m, 4H), 2,00 (s, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

EJEMPLO 254

50 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 254A

3-Nitro-4-[3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propilamino]-benzenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-(3-aminopropil)-piperazina-2-ona por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 140A.

EJEMPLO 254B

60 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 254A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,85 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18-7,03 (m, 4H), 7,00 (td, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,46 (q, 2H), 3,22-3,11 (m, 6H), 2,97 (s, 2H), 2,79 (s a, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,31-2,12 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H),

1,82 (m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 255

5 2-(6-aminopiridin-3-il)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 255A

10 2-(6-aminopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,039 g), CsF (1,956 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,301 g), y 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,0 g) en 50 ml de dimetoxietano-metanol (1:1) se calentó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 25-80% en hexanos.

EJEMPLO 255B

20 2-(6-aminopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 255A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 255C

25 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 255B por el EJEMPLO 219B en el EJEMPLO 219C.

30 EJEMPLO 255D

ácido

35 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 255C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 255E

40 5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 255D por el EJEMPLO 1F and EAXMPLE 49C por el EJEMPLO 1G respectivamente en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 255F

50 2-(6-aminopiridin-3-il)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 255E por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 0,96 (s, 6H) 1,42 (t, 6H) 1,61 -1,75 (m, 6H) 1,92 -2,05 (m, 6H) 2,21 (s, 5H) 2,28 -2,42 (m, 3H) 2,80 -3,57 (m, 14H) 3,95 -4,00 (m, 2H), 6,31 (d, 1H) 6,68 (d, 1H) 6,82 (dd, 1H) 7,08 (d, 2H) 7,15 (s, 1H), 7,28-7,41 (m, 4H) 7,68 (d, 1H) 7,85 (dd, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,50 (d, 1H).

EJEMPLO 256

60 4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 256A

65 4-(4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110D sustituyendo el EJEMPLO 34A por el EJEMPLO 154B.

EJEMPLO 256B

5 ácido 4-(4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110E sustituyendo el EJEMPLO 110D por el EJEMPLO 256A.

EJEMPLO 256C

15 4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(tetraahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E por el EJEMPLO 256B. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,60 - 6,68 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,20 - 3,32 (m, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 4H), 1,75 - 2,12 (m, 5H), 1,58 - 1,65 (m, 2H), 1,31 - 1,41 (m, 2H), 1,20 - 1,29 (m, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

EJEMPLO 257

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino)fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 254A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,23 (br s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,06 (dd, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,20-3,08 (m, 6H), 2,97 (s a, 2H), 2,76 (s a, 2H), 2,57 (9t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,27-2,12 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 258

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil]amino)fenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 258A

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanamina por 1-(tetrahydro-piran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 258B

45 (S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida

La mezcla racémica del EJEMPLO 258A se resolvió mediante SFC quiral en una columna AD (21 mm d.i. x 250 mm de longitud) usando un gradiente 10-30% de dietilamina al 0,1% en metanol en CO₂ durante 15 minutos (temperatura del horno: 40°C; caudal: 40 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 258C

(R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida

55 La mezcla racémica del EJEMPLO 258A se resolvió mediante SFC quiral en una columna AD (21 mm d.i. x 250 mm de longitud) usando un gradiente 10-30% de dietilamina al 0,1% en metanol en CO₂ durante 15 minutos (temperatura del horno: 40°C; caudal: 40 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 258D

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil]amino)fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO 258B, respectivamente. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 2H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H),

6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,14 - 3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,08 - 2,25 (m, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,23 - 1,40 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 259

5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]-N-[[3-nitro-4-[[3R]-tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO 258C, respectivamente. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 2H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,14 - 3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,08 - 2,25 (m, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,23 - 1,40 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 260

15 5-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[3-nitro-4-[[tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)-3,4-dihidro isoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

EJEMPLO 260A

20 5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinoline-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

25 Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ol, ácido clorhídrico (1,0 g), dicarbonato de di-terc-butilo (1,27 g) y una disolución acuosa 1,0 N de NaOH (14,5 ml) en dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con una disolución acuosa de HCl al 5%. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 260B

35 5-(2-(etoxicarbonil)-5-fluorofenoxi)-3,4-dihidroisoquinoline-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 260A por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 260C

40 5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-2-(etoxicarbonil)fenoxi)-3,4-dihidroisoquinoline-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 260B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 260D

50 ácido
2-(2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 260C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 260E

55 anhídrido 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfónico del ácido
2-(2-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoico

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 260D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 6H), 1,63 (d, 2H), 1,43 (s, 9 H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 261

2-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ni-tro-4-[(1-tetr

5

EJEMPLO 261A

éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-benzoico

10 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (3,00 g), 5-cloro-2-nitropiridina (3,08 g), y carbonato de potasio (4,87 g) se añadieron a dimetilsulfóxido (50 ml), y se calentó a 110°C durante 1 hora, se enfrió, se añadió a agua, y se extrajeron con acetato de etilo. El éter se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. La disolución se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexano aumentando hasta acetato de etilo al 20% en hexanos y aumentando de nuevo a acetato de etilo al 30% en hexanos.

15

EJEMPLO 261B

éster metílico del ácido 2-(6-Amino-piridin-3-iloxi)-4-fluoro-benzoico

20

EJEMPLO 261A (1015 mg), ciclohexeno (3.52 ml, 2853 mg), y paladio sobre carbono al 10% (100 mg) se añadieron a etanol (12 ml) y acetato de etilo (4 ml) y se calentó a 75°C durante tres horas. La disolución se enfrió y se filtró a vacío con tierra de diatomeas. El disolvente se eliminó a vacío.

EJEMPLO 261C

éster metílico del ácido 2-(6-amino-piridin-3-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 261B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 261D

ácido 2-(6-Amino-piridin-3-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 261C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 261E

40 2-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ni-tro-4-[(1-tetr

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 261D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,53 (br s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,10 (s a, 1H), 5,81 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,03 (s a, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 8H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,97 (s a, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

45

EJEMPLO 262

50

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetr

EJEMPLO 262A

55

5,5-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enecarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4,4-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanone por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanone en el EJEMPLO 3B.

60

EJEMPLO 262B

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enecarboxilato de metilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 262A por el EJEMPLO 3B en el EJEMPLO 3C.

EJEMPLO 262C

(2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metanol

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 262B por el EJEMPLO 3C en el EJEMPLO 3D.

EJEMPLO 262D

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehido

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 53F sustituyendo el EJEMPLO 53E por el EJEMPLO 262C.

EJEMPLO 262E

4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1A sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehido por el EJEMPLO 262D.

EJEMPLO 262F

1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110C sustituyendo el EJEMPLO 110B por el EJEMPLO 262E.

EJEMPLO 262G

30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110D sustituyendo el EJEMPLO 34A y el EJEMPLO 110C por el EJEMPLO 154B y el EJEMPLO 262F, respectivamente.

EJEMPLO 262H

35 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110E sustituyendo el EJEMPLO 110D por el EJEMPLO 262G.

EJEMPLO 262I

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E por el EJEMPLO 262H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,27 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,84 - 1,96 (m, 3H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 - 1,31 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 263

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-([2-metoxietil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

EJEMPLO 263A

60 4-(2-metoxietilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metoxietanamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

65

EJEMPLO 263B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 263A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 264

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 264A

3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

(Tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con NaH al 60% (1,377 g). La disolución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,84 g) en porciones. La reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla se vertió sobre agua, se neutralizó con HCl al 10 %, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20-60% en hexano.

EJEMPLO 264B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 264A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33-7,35 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,03-2,20 (m, 6H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,33-1,40 (m, 4 H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 265

2-[(3-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 265A

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 5-indolol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 265B

2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

N-cloro-succinimida (160 mg) se añadió en porciones a una disolución del EJEMPLO 265A (300 mg) en tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente dos horas. La mezcla se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexanos para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 265C

2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 265D

ácido 2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 265E

2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 11,30 (s a, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,28 (dd, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 6H), 1,95 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 266

2-[(3-cloro-1H-indol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 266A

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-indolol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 266B

2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266A por el EJEMPLO 265A en el EJEMPLO 265B.

EJEMPLO 266C

2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 266D

ácido 2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 266E

2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 11,00 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,02 (br.s, 4H), 2,73 (br.s, 2H), 2,20-2,10 (m, 6H), 1,95 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 267

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

55 Una disolución del EJEMPLO 265E (38 mg) en etanol (5 ml) y una disolución acuosa de HCl 1 N (5 ml) se agitó a 85 °C durante 7 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de agua-acetonitrilo con tampón acetato de amonio para obtener el compuesto del título. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,30 (br s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,10 (br.s, 4H), 2,77 (br.s, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,97 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

EJEMPLO 268

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)aminofenil]sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266E por el EJEMPLO 265E en el EJEMPLO 267. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (br s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,19 (br.s, 4H), 2,82 (br.s, 2H), 2,28 (br. s, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (br.s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 269

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 209G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 263A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (br s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,06 (t, 1H), 3,63-3,51 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,31-2,12 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 270

25 5-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

EJEMPLO 270A

30 2-(6-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

35 El EJEMPLO 261C (1080 mg) se disolvió en acetonitrilo (12 ml) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (47 mg) y dicarbonato de di-tert-butilo (462 mg). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se redujo el volumen del disolvente, y el material se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice usando acetato de etilo al 30% en hexanos.

EJEMPLO 270B

40 ácido
2-(6-tert-Butoxicarbonilamino-piridin-3-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piper-azin-1-il}-benzoico

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 270A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 270C

50 5-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 270B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,13 (s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,29-2,13 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (t, 2H), 1,34-1,20 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 271

60 4-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

EJEMPLO 271A

65 éster metílico del ácido 2-(2-amino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo, y 2-aminopiridin-4-ol por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A, excepto que aquí el calentamiento era a 130°C.

EJEMPLO 271B

5 éster metílico del ácido
2-(2-amino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 271A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

10 EJEMPLO 271C

2-(2-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)piridin-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 271B por el EJEMPLO 261C en el EJEMPLO 270A.

EJEMPLO 271D

20 ácido
2-(2-tert-Butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 271C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

25 EJEMPLO 271E

4-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il]amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 271D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,32 (br s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,20-6,95 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,30 (s a, 1H), 3,99-3,90 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,07 (s a, 4H), 2,76 (s a, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 8H), 2,13-2,03 (m, 2H), 20,2-1,95 (m, 3H), 1,90-1,65 (m, 6H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,31 (t, 9H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 272

2-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 270C por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,64 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,90 (s a, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,75 (s a, 2H), 2,28-2,11 (m, 10H), 1,97 (s a, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 273

2-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 271E por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,49 (br s, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,96-3,89 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,00 (s a, 4H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,74 (s a, 2H), 2,29-2,11 (m, 8H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,90-1,46 (m, 8H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 274

2-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil)benzamida

EJEMPLO 274A

65 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una disolución de 5-bromopiridin-3-ol (1,060 g) en 2-metiltetrahidrofurano (15 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (6,09 ml, 1,0M en tetrahidrofurano) gota a gota. Tras agitar durante 5 minutos, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (1,049 g) en forma de disolución en 2-metiltetrahidrofurano (2 ml) y la reacción se calentó a 75°C. Se añadió N,N-dimetilformamida (2 ml) a la reacción y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (SF40-80) eluyendo con un gradiente de 5% a 35% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el producto.

EJEMPLO 274B

2-(5-bromopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 274A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 274C

ácido 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 274B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 274D

2-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 274C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,99 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (t, 3H), 6,81 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,44 - 3,15 (m, 8H), 2,88 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,97 (d, 3H), 1,66 (d, 2H), 1,50 - 1,20 (m, 4H), 0,97 (d, 6H).

EJEMPLO 275

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 275A

2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo del EJEMPLO 38F por el EJEMPLO 242F.

EJEMPLO 275B

ácido
2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 275A.

EJEMPLO 275C

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 275B y el EJEMPLO 1G, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,27 (s, 1H), 11,19 (m, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 276

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 242H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,27 (s, 1H), 11,12 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,61 (m, 3H), 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 277

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 277A

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38F por el EJEMPLO 154C.

EJEMPLO 277B

ácido

4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38H sustituyendo el EJEMPLO 38G por el EJEMPLO 277A.

EJEMPLO 277C

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 277B. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,30 (m, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 4H), 1,19 (s, 6H).

EJEMPLO 278

5-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo

EJEMPLO 278A

2-(5-(tert-butoxicarbonilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

EJEMPLO 274B (0,135 g), Carbamato de terc-butilo (0,028 g) y carbonato de cesio (0,106 g) se mezclaron conjuntamente en dioxano (2 ml). Se añadieron diacetoxipaladio (2,425 mg) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,012 g) y la reacción se desgasificó con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 85°C. La reacción se agitó durante 16 horas, se enfrió, se cargó sobre gel de sílice (40 g) y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 7,5% de metanol/diclorometano para dar el producto.

EJEMPLO 278B

ácido

2-(5-(tert-butoxicarbonilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 278A por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 278C

5-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 278B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,92 (dd, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,70 (t, 2H), 1,56 - 1,36 (m, 13H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 279

2-[[5-aminopiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Al EJEMPLO 278C (0,050 g) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,061 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras agitar durante 19 horas, la reacción se concentró y se secó a alto vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (1 ml) y se neutralizó con N,N-diisopropiletamina (0,028 ml). La disolución se cargó en gal de sílice (GraceResolv 12 g) y el producto se eluyó con un gradiente de metanol/diclorometano al 0,5% hasta metanol/diclorometano al 5% durante 30 minutos (caudal = 30 ml/min) para obtener el compuesto del título. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 2H), 7,01 - 6,83 (m, 3H), 6,69 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 3,14 (d, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (d, 2H), 1,62 - 1,10 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 280

4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 271D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,33 (br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,32-7,13 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,09 (s a, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,25-2,12 (m, 8H), 1,97 (s a, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,24 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 281

2-[(3-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 265D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,94 (dd, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,28 (dd, 2H), 3,02 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,95 (br.s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 282

2-[[2-aminopiridin-4-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 280 por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,59 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,76 (s a, 2H), 2,30-2,12 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,35-1,15 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 283

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-hidroxipiridin-3-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 283A

2-(6-(benciloxi)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A 6-(benciloxi)piridin-3-ol (1,10 g) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) se añadió t-butóxido de potasio (5,47 ml, 1,0M en tetrahidrofurano). Tras agitar durante 15 minutos, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (1,035 g) en 2-metiltetrahidrofurano (2 ml) y la reacción se calentó a 75°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (SF40-80) eluyendo con un gradiente de 5% a 20% de acetato de

etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 283B

5 2-(6-(benciloxi)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 283A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 283C

10 ácido 2-(6-(benciloxi)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 283B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

15 EJEMPLO 283D

2-{{[6-(benciloxi)piridin-3-il]oxi}-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 283C por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 283E

25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-hidroxipiridin-3-iloxi)-N-(3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-il}metilamino}fenilsulfonil)benzamida

A

30 2-(6-(benciloxi)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-il}metilamino}fenilsulfonil)benzamida (0,132 g) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,33 ml) y la reacción se introdujo en un vial sellado herméticamente bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 40°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con carbonato de sodio (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de 0,3% a 3% de metanol/diclorometano (caudal = 36 l/min) durante 30 minutos proporcionó el compuesto del título. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,51-11,38 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (d, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,55 - 1,33 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 284

40 2-{{[6-(benciloxi)piridin-3-il]oxi}-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 283D. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,24 (d, 2H), 6,97 - 6,85 (m, 4H), 6,54 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,23 (dd, 6H), 1,95 (d, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,59 - 1,33 (m, 4H), 1,03 - 0,89 (m, 6H).

EJEMPLO 285

50 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-{{[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi}benzamida

EJEMPLO 285A

55 4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 (1,4-Dioxan-2-il)metanol (380 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) se trató con hidruro de sodio (60%, 245 mg) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua y se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (675 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y otra porción de hidruro de sodio (60%, (245 mg). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se inactivó con agua/hielo (3 ml). La mezcla turbia se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con metanol para obtener el compuesto del título.

65

EJEMPLO 285

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO 285A, respectivamente. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,20 - 4,29 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,26 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 286

15 2-[(3-cloro-1H-indol-4-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,51 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07-7,03 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 6H), 2,71 (br.s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (br.s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 287

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 286 por el EJEMPLO 265E en el EJEMPLO 267. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,06 (d, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,08 (br.s, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,97 (br.s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 288

35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 288A

40 2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3I por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 288B

50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 288A por el EJEMPLO 265E en el EJEMPLO 267. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (br d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 3,80 (br.s, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,09 (br.s, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,62 (br.s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 6H), 1,98 (br.s, 2H), 1,76 (m, 2H); 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 289

60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 289A

65 2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 49C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 289B

5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)-2-(2-oxoindolin-4-iloxi)benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 289A por el EJEMPLO 265E en el EJEMPLO 267. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (br. s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,09 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,83 (br.s, 1H), 3,34 (m, 7H), 3,23 (s, 2H), 3,12 (br.s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,30-2,00 (m, 8H), 1,98 (br.s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 290

15 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 242H y el EJEMPLO 285A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,63 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 291

25 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 291A

30 4-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 4A sustituyendo 3-(N-morfolinil)-1-propilamina por C-[1, 4] dioxan-2-il-metilamino.

EJEMPLO 291B

40 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 242H y el EJEMPLO 291A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 292

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO 291A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 293

60 Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

65

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 242H y el EJEMPLO 205A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,60 (m, 5H), 3,02 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,57 (m, 6H), 2,03 (m, 12H), 1,39 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 294

Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piper-azin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 275B y el EJEMPLO 205A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,59 (m, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,54 (m, 3H), 2,03 (m, 5H), 1,39 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

EJEMPLO 295

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 277B y el EJEMPLO 205A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (m, 3H), 2,12 (m, 12H), 1,39 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 296

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 296A

1,6-dioxaspiro[2.5]octano-2-carbonitrilo

Una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10,0 g) y 2-cloroacetnitrilo (7,5 g) en terc-butanol (10 ml) se trató con terc-butóxido de potasio 1,0 N (100 ml) gota a gota durante 20 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con una disolución acuosa de HCl al 10% (20 ml). La mezcla de reacción se concentró a un tercio de su volumen original, y se extrajo cuatro veces con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20-40% en hexano.

EJEMPLO 296B

2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetnitrilo

El EJEMPLO 296A (11,5 g) se disolvió en diclorometano (40 ml) en un frasco de polipropileno. El frasco se enfrió a 0°C. A esta disolución se añadió fluoruro de hidrógeno-piridina al 70% (10,3 ml) lentamente. La disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas, y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se vertió sobre una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se utilizó más NaHCO₃ sólido para neutralizar cuidadosamente la disolución hasta cese del burbujeo. Se aisló la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces (150 ml cada una). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de HCl al 1%, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para obtener el compuesto deseado que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

EJEMPLO 296C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

El EJEMPLO 296B (11,8 g) en 2-propanol (150 ml) y agua (37 ml) se enfrió a 0 °C. A esta disolución se añadió borohidruro de sodio (4,2 g). La disolución se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo rápidamente con acetona, y se agitó durante 1 hora. El líquido transparente se separó del sólido por decantación. Se utilizó más acetato de etilo para lavar el sólido, y se decantó. Las disoluciones orgánicas combinadas

se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20-40% en hexano.

EJEMPLO 296D

5

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El EJEMPLO 296C (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con NaH al 60% (1,3 g). La disolución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,8 g) en porciones. La reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla se vertió sobre agua, se neutralizó con una disolución acuosa de HCl al 10 %, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20-60% en hexano.

EJEMPLO 296E

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-{{4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl}benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (br d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (br d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,28 (br d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,06 (v br s, 4H), 2,82 (s a, 2H), 2,27 (v br s, 4H), 2,15 (br m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

25

EJEMPLO 297

4-(4-{{4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-{{4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl}benzamida

30

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 277B por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (br d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,30 (br d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (v br s, 4H), 2,84 (s a, 2H), 2,24 (v br s, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

35

EJEMPLO 298

4-(4-{{4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi}piridin-3-il}sulfonyl}-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

40

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 277B por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 301B por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (br d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,07 (v br s, 4H), 2,95 (s a, 2H), 2,31 (v br s, 4H), 2,16 (s, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,63 (br m, 2H), 1,38 (ddd, 2H), 1,18 (s, 6H).

45

EJEMPLO 299

2-{{3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-il}oxi}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil}sulfonyl}benzamida

50

EJEMPLO 299A

2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo

55

A una suspensión de 3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol, clorhidrato (5 g) en diclorometano (100 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,19 g) seguido por una disolución de dicarbonato de diterc-butilo (5,64 g) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla resultante se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó en gel de sílice con metanol al 1-5 % en cloruro de metileno.

60

EJEMPLO 299B

2-(3-(2-(ferf-butoxicarbonilamino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)-4-fluorobenzoato de etilo

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 299A por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 299C

5 2-(3-(2-(ferf-butoxicarbonilamino)etil)-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 299B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

10 EJEMPLO 299D

ácido

2-(3-(2-(ferf-butoxicarbonilamino)etil)-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 299C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 299E

20 2-(5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 299D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

25 EJEMPLO 299F

2-[[3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

30 Una disolución del EJEMPLO 299E (146,6 mg) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (5 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos bajo atmósfera de nitrógeno, el baño de hielo se retiró y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1,5 y después se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en fase invertida con tampón acetato de amonio en acetonitrilo para obtener el compuesto del título. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,86 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,82 - 3,00 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,60 (d, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

40 EJEMPLO 300

2-[[3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

45 EJEMPLO 300A

2-(5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-1H-indol-3-il)etilcarbamato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 299D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 300B

55 2-[[3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 300A por el EJEMPLO 299E en el EJEMPLO 299F. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,88 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,14 (dm, 1H), 3,02-2,80 (m, 12H), 2,71 (s, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 9H), 1,95 (s, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 301

65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

EJEMPLO 301A

(Tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (0,65 g) en tetrahydrofurano (20 ml) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,895 g). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta disolución se añadió el EJEMPLO 305A (1,519 g). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se vertió sobre agua, se neutralizó con una disolución acuosa de HCl al 10 %, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%-60% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

10 EJEMPLO 301B

Una mezcla del EJEMPLO 301A (0,702 g), diciano cinc (0,129 g), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,231 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se desgasificó mediante un ciclo vacío/nitrógeno durante tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo tras varias veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna gel de sílice eluyendo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) al 20%-60% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

20 EJEMPLO 301C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 301B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 2,92-3,06 (m, 4H), 2,35-2,38 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 5H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 4 H), 0,91 (s, 6H).

30 EJEMPLO 302

2-[[6-amino-5-fluoropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)benzamida

35 EJEMPLO 302A

2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una disolución de 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol (0,977 g) in 2-metiltetrahydrofurano (12 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (1,0 M en tetrahydrofurano, 7,28 ml). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (1,710 g) como una disolución de 2-metiltetrahydrofurano (2 ml) seguido por N,N-dimetilformamida (2 ml) y a continuación la reacción se calentó a 75°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante toda la noche, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 40 g) eluyendo con un gradiente de 2% a 15% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 302B

50 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo (0,875 g), carbamato de terc-butilo (0,410 g), carbonato de cesio (1,427 g), diacetoxipaladio (0,033 g) y (9,9-dimetil-9H-xantheno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,169 g) se añadieron a dioxano (10 ml). La reacción se desgasificó con nitrógeno y después se cerró herméticamente. A continuación, la reacción se calentó a 85°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (25 ml) y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 40 g) eluyendo con un gradiente de 5% a 25% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

60 EJEMPLO 302C

2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo (0,170 g) y piperazina (0,154 g) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2 ml) y se calentaron a 85°C. Después de 1 hora, la reacción se enfrió, se vertió en diclorometano (75 ml), y se lavó con agua (30 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se

concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 302D

5 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 302C por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

10

EJEMPLO 302E

ácido

15 2-(6-(tert-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 302D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 302F

20

5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-3-fluoropiridin-2-ilcarbomato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 302E por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

25

EJEMPLO 302G

2-(6-amino-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

30

Al EJEMPLO 302F (0,115 g) en diclorometano (2 ml) se añadió TFA (0,276 ml). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se concentró, se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de 0,5% a 3% de metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 8,88 (d, J = 2,2, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (dd, 3H), 6,54 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,55 - 1,34 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

35

EJEMPLO 303

40

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

EJEMPLO 303A

45

5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo cloruro de 5,6-dicloropiridina-3-sulfonilo por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonil en el EJEMPLO 305A.

50

EJEMPLO 303B

5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 303A por el EJEMPLO 305A and (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (1,3-dioxan-4-il)metanol en el EJEMPLO 305B.

EJEMPLO 303C

60

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 303B por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (br d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,06 (v br s, 4H), 2,86 (s a, 2H), 2,30 (v br s, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (br m, 2H), 1,95

65

(s, 2H), 1,63 (br d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,33 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 304

5 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcy-clohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 304A

10 éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo y 5-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A, excepto que aquí el calentamiento era a 130°C.

15 EJEMPLO 304B

4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-benzoico, metil éster del ácido

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 304A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 304C

25 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-benzoico, ácido

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 304B por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 304D

35 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilcy-clohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi]benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 304C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 205A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,37 (br s, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,62 (s a, 4H), 3,13 (s a, 4H), 2,95-2,69 (m, 6H), 2,68-2,35 (m, 4H), 2,32-3,03 (m, 10H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,42 (m, 6H), 0,94 (t, 6H)

EJEMPLO 305

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmet-oxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 305A

50 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonamida

Cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonilo (8,2 g) en metanol (20 ml) se enfrió a 0 °C. A esta disolución se añadió NH₃ 7N en metanol (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El disolvente se eliminó a baja temperatura, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para obtener el producto.

EJEMPLO 305B

60 6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-bromopiridina-3-sulfonamida

(1,4-Dioxan-2-il)metanol (211 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con hidruro de sodio al 60% (125 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta disolución se añadió el EJEMPLO 305A (211 mg). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se vertió sobre agua, se neutralizó con una disolución acuosa de HCl al 10 %, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron para dar como resultado el producto.

EJEMPLO 305C

6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cianopiridina-3-sulfonamida

- 5 Una mezcla del EJEMPLO 305B (100 mg), diciano cinc (20 mg), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) se desgasificó mediante un ciclo vacío/nitrógeno durante tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, se vertió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo tras veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna gel de sílice eluyendo con metanol al 2%-5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 305D

- 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmet-oxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 305C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 306

- 25 N-[[5-bromo-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 305B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 307

- 35 Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

EJEMPLO 307A

- 40 Trans-5-bromo-6-((1r,4r)-4-morfolinociclohexilamino)piridina-3-sulfonamida

- 45 Una mezcla del EJEMPLO 305A (1,0 g), trans 4-morfolinociclohexanamina (0,95 g) y trietilamina (3,08 ml) en dioxano anhidro (20 ml) se calentó a 110°C durante toda la noche. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna gel de sílice eluyendo con metanol al 2%-8% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 307B

- 50 Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 307A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,92 (d, 6H), 1,37 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 308

- 60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

EJEMPLO 308A

- 65 5-bromo-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 296C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 301A.

EJEMPLO 308B

5

5-ciano-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 308A por el EJEMPLO 301A en el EJEMPLO 301B.

10 EJEMPLO 308C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 308B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,15-2,60 (m, 4H), 1,80-21,83 (m, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,93 (s, 6H).

20

EJEMPLO 309

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)benzamida

25

EJEMPLO 309A

2-(3-cloro-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

30 1-Bromo-3-cloro-5-nitrobenzoceno (0,51 g), bis(pinacolato)diboro (0,60 g), acetato de potasio (0,63 g), y [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,09 g) se combinaron con dimetilformamida (5,3 ml), se purgó con nitrógeno, se calentó a 60 °C durante toda la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 5-10% como eluyente para obtener el producto.

35

EJEMPLO 309B

3-cloro-5-nitrofenol

40 El EJEMPLO 309A (0,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con una disolución acuosa 4 N de hidróxido de sodio (2,65 ml), se calentó a 50 °C durante 4 horas, se enfrió a 0 °C, se trató gota a gota con una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,65 ml), se agitó durante toda la noche con calentamiento a temperatura ambiente y después se inactivaron con una disolución acuosa saturada de tiosulfato. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N y la parte orgánica se dejó de lado. La capa acuosa se acidificó hasta
45 pH 4 con una disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Estos extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 5-10% como eluyente para obtener el producto.

50

EJEMPLO 309C

2-(3-cloro-5-nitrofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo, y el EJEMPLO 309B por 2-metil-5-indolol en el EJEMPLO 3A.

55

EJEMPLO 309D

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

60 El EJEMPLO 309C (0,31 g) en una mezcla 1:1 de metanol y tetrahidrofurano (9,5 ml) se trató con cloruro de estaño(II) dihidratado (1,06 g), se calentó a 65 °C durante 4 horas y se filtró a través de una almohadilla de celite enjuagando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 10-20% como eluyente para obtener el producto.

65

EJEMPLO 309E

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo piperazina por el EJEMPLO 3F y el EJEMPLO 309D por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 309F

- 10 1-cloro-4-(2-(clorometil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)benzeno

15 El EJEMPLO 3D (0,251 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se trató secuencialmente con N,N-diisopropil-etilamina (0,524 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,086) y a continuación se agitó durante 1,5 horas. Se añadió más cantidad de N,N-diisopropil-etilamina (0,524 ml) y cloruro de sulfonilo (0,086 ml) y la agitación continuó durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se suspendió en una mezcla 1:1 de dietil éter y diclorometano y el EJEMPLO 3D sin reaccionar se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. La mezcla se agitó lentamente con dietil éter y el líquido se decantó tres veces. La mezcla de dietil éter decantado se concentró y se secó a vacío para obtener el producto.

EJEMPLO 309G

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 25 El EJEMPLO 309F (0,109 g) in N,N-dimetilformamida (2 ml) se trató con el EJEMPLO 309E (0,15 g) y carbonato de cesio (0,264 g), se agitó a temperatura ambiente durante dos noches, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetona 0 a 5% en diclorometano como eluyente para obtener el producto.

EJEMPLO 309H

- 30 ácido 2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 309G por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 309I

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)benzamida

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 309H por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 5,92 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 310

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(2-morfolino-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 310A

5-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)piridina-3-sulfonamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-morfolinoetanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 301A.

EJEMPLO 310B

- 60 5-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 310A por el EJEMPLO 301A en el EJEMPLO 301B.

EJEMPLO 310C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonyl]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 310B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,25-3,61 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,40 (d, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 311

Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 311 A

Trans-4-(4-aminociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

A una disolución de 4-hidroxiciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,250 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,186 g). Tras agitar durante 15 minutos, 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,256 g) se añadió como disolución en tetrahidrofurano (1 ml). La reacción se calentó a 60°C durante 1,5 horas, se enfrió y se vertió sobre una mezcla de diclorometano (100 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se ajustó a pH~4 con una disolución acuosa de HCl 1 N y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El residuo se cargó en gel de sílice (GraceResolv 40 g) y se eluyó con un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 7,5% durante 30 minutos. Este sólido se trató inmediatamente con HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 311B

Trans-4-(4-morfolinociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Al EJEMPLO 311A (0,220 g) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,177 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió trietilamina (0,338 ml) y la reacción se calentó a 70°C durante 5 horas. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se eliminó por filtración. La reacción se concentró y se cargó en gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 7,5% para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 311C

Trans-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-morfolinociclohexiloxi)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 311B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 -11,09 (m, 1H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 8,03 - 7,88 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, 4H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 6,66 - 6,51 (m, 1H), 6,43 - 6,31 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 3,62 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 2,68 (d, 7H), 2,19 (s, 8H), 1,95 (s, 4H), 1,38 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 312

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 312A

5-bromo-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)piridina-3-sulfonamida El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 49B por trans 4-morfolinociclohexanamina en el EJEMPLO 307A.

EJEMPLO 312B

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 312A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H),

7,56 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,96 (m, 4H), 2,72 (m, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

5 EJEMPLO 313

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

10 EJEMPLO 313 A

2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 313B

20 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 313A por el EJEMPLO 265E en el EJEMPLO 267. RMN¹H (500MHz, cloruro de metileno-d₂) δ 8,44 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,14 (br.s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,30-2,10 (m, 6H), 1,99 (br.s, 2H), 1,95-1,87 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 314

30 Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-([5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-morfolin-4-ilciclohexil]amino)-3-[(trifluorometil]sulfonyl]fenil]sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 314A

35 oxepan-4-ona

Tetrahydro-2H-piran-4-ona (5 g) se introdujo en metanol (30 ml) en presencia de óxido de bario (0,85 g). Se añadió nitrosometiluretano (6,6 g) lentamente a la mezcla de reacción. Durante la adición, se añadió óxido de bario (1,0 g) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se filtró.

40 El metanol se evaporó, a continuación se añadió dietil éter al residuo, y se formó un precipitado. La mezcla se filtró y el dietil éter se evaporó para dar como resultado el producto.

EJEMPLO 314B

45 (Z)-5-cloro-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carbaldehído

Oxicloruro de fósforo (3,45 ml) se añadió gota a gota a una disolución (0°C) enfriada del EJEMPLO 314A (4,2 g) en N,N-dimetilformamida (12 ml) y diclorometano (30 ml). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de diluirse con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una disolución acuosa de acetato de sodio, agua (3x), salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 314C

55 (Z)-5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carbaldehído

60 A una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (6,10 g), EJEMPLO 314B (5,2 g), acetato de paladio(II) (146 mg, 0,65mmol), K₂CO₃ (13,5 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10,5 g) se añadió agua (200 ml). la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo 5 al 20% en hexano para obtener el producto.

EJEMPLO 314D

65 (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-([5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il]metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 38F y el EJEMPLO 38E por el EJEMPLO 242F y el EJEMPLO 314C.

EJEMPLO 314E

5 ácido (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 38G sustituyendo el EJEMPLO 34B por el EJEMPLO 314D.

10 EJEMPLO 314F

Trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo trans 4-morfolinociclohexanamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina y el EJEMPLO 131C por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 314G

20 Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 314E y el EJEMPLO 314F, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 3H), 6,45 (d, 1H), 3,86 (m, 12H), 3,36 (m, 3H), 3,02 (m, 6H), 2,74 (d, 8H), 2,18 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

EJEMPLO 315

30 Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 314E y el EJEMPLO 205A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 3,61 (m, 10H), 2,98 (m, 12H), 2,28 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

EJEMPLO 316

40 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 277B y el EJEMPLO 184A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,95 (m, 9H), 2,81 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 317

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 317A

55 4-morfolinobut-2-in-1-ol

A una disolución de morfolina (4,36 g) en tolueno (15 ml) se añadió 4-clorobut-2-in-1-ol (2,09 g) en tolueno (5 ml). La disolución se agitó a 85 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se sometió a destilación a vacío para obtener el compuesto del título.

60 EJEMPLO 317B

4-(4-morfolinobut-2-iniloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 317A por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 264A.

EJEMPLO 317C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 317B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,82 (s, 4H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,26 (s, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 318

15 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 318A

20 4-fluoro-2-(6-nitropiridin-3-iloxi)benzoato de metilo

A una disolución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (23,5 g) y 2-nitro-5-cloropiridina (21,9 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadió carbonato de cesio (45 g). La mezcla se agitó durante toda la noche a 50°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó tres veces con agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ y filtrar, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 2% en diclorometano) para obtener el producto.

EJEMPLO 318B

30 2-(6-aminopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El EJEMPLO 318A (12,995 g) y metanol (150 ml) se añadieron a Ra-Ni, humedecidos con agua, (6,50 g) en un frasco tipo SS de 250 ml presurizado, y se agitó durante 2 h a 30 psi (207 kPa) y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 318C

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

40 El EJEMPLO 318B (3,0 g) y 1-cloropirrolidina-2,5-diona (1,680 g) se agitaron juntos en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (75 ml), salmuera (75 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 80 g) eluyendo con un gradiente de 5% a 35% de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos (caudal = 40 ml/minuto) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 318D

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

50 Una disolución del EJEMPLO 318C (8,90 g) y piperazina (10,34 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) se calentó a 85°C. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml), salmuera (250 ml), se secó con sulfato de magnesio y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 318E

55 2-cloro-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehido

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo N,N-dimetilformamida (3,5 ml) en diclorometano (30 ml). La mezcla se enfrió a -10 °C, y se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente, y se añadió lentamente 3,3-dimetilciclohexanona (5,5 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante una disolución de acetato de sodio (25 g en 50 ml de agua) a 0°C. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se secó a vacío.

EJEMPLO 318F

65 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehido

A un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió el EJEMPLO 324E (6,8 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,5 g) y acetato de paladio(II) (0,2 g) en agua (100 ml) para obtener una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (15 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g). Tras desgasificar, sometiendo el anterior a vacío y atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 45°C durante 4 horas. Tras filtrar a través de gel de sílice, se utilizó éter (4 x 200 ml) para extraer el producto. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo de 0 a 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 318G

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A una disolución del EJEMPLO 318D (9,0 g) en diclorometano (75 ml) se añadió el EJEMPLO 318F (7,40 g) como una disolución en diclorometano (25 ml). A la disolución se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,89 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 330 g) eluyendo con un gradiente de 10% a 75% de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos (caudal = 90 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 318H

ácido 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

A una disolución del EJEMPLO 318G (12,5 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (25 ml) se añadió hidróxido de litio (1,0 M, 52,5 ml) y la reacción se calentó a 55°C. La reacción se agitó durante 4 horas, se enfrió, se diluyó con diclorometano (300 ml) y agua (50 ml) y se inactivó con una disolución acosa de HCl 1 N (1,0 M, 50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 318I

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

4-Fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en tetrahidrofurano (30 ml) durante 24 horas. La disolución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con disolución de NaH₂PO₄ y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.

EJEMPLO 318J

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

Una suspensión del EJEMPLO 318H (7,18 g), EJEMPLO 318I (3,89 g) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (4,53 g) se agitaron conjuntamente en diclorometano (50 ml) durante 15 minutos. clorhidrato de N¹-((etilimino)metileno)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina (3,55 g) se añadió en una porción y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 36 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (250 ml) y se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material bruto se introdujo en una columna de gel de sílice (Reveleris 330 g) y se eluyó usando un gradiente de 0,5% a 2,5% durante 45 minutos (caudal = 120 ml/minuto). Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron. Se añadió acetonitrilo (100 ml) y el producto se disolvió con un calentamiento suave. La disolución se enfrió y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo (20 ml) y se secó en un horno de vacío a 85°C durante 2 días para obtener el compuesto del título. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 3H), 6,54 (dd, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 5H), 0,96 (s, 6H).

EJEMPLO 319

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 319A

4-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-bencenosulfonamida

TEl compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina por 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 140A.

EJEMPLO 319B

5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 319A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (br s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,56 (dt, 2H), 3,09 (s a, 4H), 2,96 (dd, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 6H), 2,02 (dd, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 320

15 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilcy-clohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 320A

20 Trans-2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-morfolin ociclohexilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 205A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 320B

30 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilcy-clohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 320A por el EJEMPLO 265E en el EJEMPLO 267. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,16 (br.s, 4H), 2,79 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,18 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 321

40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitro-fenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 321A

45 2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(2-metoxietilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 266D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 263A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 321B

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitro-fenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 321A por el EJEMPLO 265E en el EJEMPLO 267. RMN¹H (500MHz, cloruro de metileno-d₂) δ 9,80 (br s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (br. s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,96 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,16 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,13 (br.s, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 6H), 1,99 (br.s, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 322

65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 322A

6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-((triosopropilsilil)etnil)piridina-3-sulfonamida

5 EJEMPLO 301B (0,176 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,176 g), yoduro de cobre(I) (0,010 g), N,N-dimetilacetamida (2,5 ml) y trietilamina (0,105 ml) se combinaron, se purgaron con nitrógeno y se agitaron durante 2 minutos. Se añadió (triosopropil)acetileno (0,135 ml) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno, se calentó a 60 °C durante toda la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 10-30% como eluyente para obtener el producto.

EJEMPLO 322B

5-etnil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

15 El EJEMPLO 322A (0,205 g) en tetrahydrofurano (3 ml) a temperatura ambiente se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M in tetrahydrofurano) (0,906 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió más cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M in tetrahydrofurano) (1,8 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 45 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio sólido (0,253 g) y el calentamiento continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se sometió a cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano al 0-2% como eluyente para obtener el producto.

EJEMPLO 322C

25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-etnil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 322B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 323

35 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-etnil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 277B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 322B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,39 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,68 (dd, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 3,29 (td, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

EJEMPLO 324

45 Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 324A

4-fluoro-2-(6-nitropiridin-3-il)oxi)benzoato de metilo

55 A una disolución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (23,5 g) y 2-nitro-5-cloropiridina (21,9 g) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadió carbonato de cesio (45 g). La mezcla se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (800 ml) y se lavó con agua (3x) y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ y filtrar, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 2% en diclorometano) para obtener el producto.

EJEMPLO 324B

2-(6-aminopiridin-3-il)oxi)-4-fluorobenzoato de metilo

65 El EJEMPLO 324A (12,995 g) y metanol (150 ml) se añadieron a Ra-Ni, humedecidos con agua, (6,50 g) en un frasco tipo SS de 250 ml presurizado, y se agitó durante 2 h a 30 psi (207 kPa) y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 324C

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

5 El EJEMPLO 324B (3,0 g) y 1-cloropirrolidina-2,5-diona (1,680 g) se agitaron juntos en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (75 ml), salmuera (75 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 80 g) eluyendo con un gradiente de 5% a 35% de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos (caudal = 40 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

10

EJEMPLO 314D

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

15 Una disolución del EJEMPLO 324C (8,90 g) y piperazina (10,34 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) se calentó a 85°C. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml), salmuera (250 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 324E

20

2-cloro-4,4-dimetilciclohex-1-enecarbaldehido

25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo N,N-dimetilformamida (3,5 ml) en diclorometano (30 ml). La mezcla se enfrió a -10°C, y se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 ml). La disolución se calentó a temperatura ambiente y se añadió lentamente 3,3-dimetilciclohexanona (5,5 ml). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución de acetato de sodio (25 g en 50 ml de agua) a 0°C. La capa acuosa se extrajo con éter (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se secó a vacío para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 324F

30

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehido

35 A un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió el EJEMPLO 324E (6,8 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,5 g) y acetato de paladio(II) (0,2 g) en agua (100 ml) para obtener una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (15 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g). Tras desgasificar, sometiendo el anterior a vacío y atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 45 °C durante 4 horas. Tras filtrar a través de gel de sílice, se utilizó éter (4x 200 ml) para extraer el producto. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice con acetato de etilo de 0 a 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

40

EJEMPLO 324G

45

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

50 A una disolución del EJEMPLO 324D (9,0 g) en diclorometano (75 ml) se añadió el EJEMPLO 324F (7,40 g) como una disolución en diclorometano (25 ml). A la disolución se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,89 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con una disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 330 g) eluyendo con un gradiente de 10% a 75 % de acetato de etilo/hexanos durante 40 minutos (caudal = 90 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 324H

55

ácido 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

60 A una disolución del EJEMPLO 324G (12,5 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y metanol (25 ml) se añadió hidróxido de litio (1,0 M, 52,5 ml) y la reacción se calentó a 55°C. La reacción se agitó durante 4 horas, se enfriaron, se diluyó con diclorometano (300 ml) y agua (50 ml) y se inactivó con una disolución acosa de HCl 1 N (1,0 M, 50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 324I

65

trans-4-morfolinociclohexilcarbamato de terc-butilo

Una disolución de trans-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (20,32 g), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (14,30 ml) y trietilamina (33,0 ml) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó durante 16 horas a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una disolución de carbonato de sodio (disolución acuosa al 15%), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 324J

bisclorhidrato de trans-4-morfolinociclohexanamina

A una disolución del EJEMPLO 324I (19,2 g) en diclorometano (100 ml) se añadió HCl (100 ml, 4 M en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter y el sólido salino se eliminó por filtración y se secó para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 324K

4-(trans-4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

A una suspensión de EJEMPLO 324J (1,00 g) y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,90 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (4,75 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. La mezcla de reacción se combinó con los lavados y se concentró. El sólido resultante se trituró con diclorometano y se filtró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 324L

Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piper-azin-1-il)-N-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Una suspensión del EJEMPLO 324H (0,72 g), EJEMPLO 324K (0,48 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (0,36 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0,45 g) se agitaron en diclorometano (5 ml). Tras 1 hora, se añadió N,N-dimetilformamida (10 gotas) y la reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió una cantidad adicional de N,N-dimetilformamida (2 ml) y diclorometano (5 ml) a la reacción, y la agitación continuó durante 24 horas más. La reacción se cargó en gel de sílice (Reveleris 330g) y se eluyó con un gradiente de metanol/diclorometano 0,5% a 7,5% durante 40 minutos (caudal = 100 ml/minuto). El sólido resultante se trituró con acetonitrilo a 60°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se secó en un horno a vacío a 75°C durante toda la noche para obtener el compuesto del título. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,31 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 2H), 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 4H), 3,52 - 3,38 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,54 - 2,45 (m, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 5H), 2,08 (d, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,92 - 1,83 (m, 2H), 1,45 - 1,18 (m, 6H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 326

N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimet-ilciclohex-1-e n-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 326A

5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 303A por el EJEMPLO 305A y el EJEMPLO 296C por (1,3-dioxan-4-il)metanol en el EJEMPLO 305B.

EJEMPLO 326B

N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimet-ilciclohex-1-e n-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (br d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,06 (v br s, 4H), 2,82 (s a, 2H), 2,27 (v br s, 4H), 2,15 (br m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 327

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO 65A, respectivamente. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,98 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,43 (m, 5H).

EJEMPLO 328

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)met-oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 328A

(4-etilmorfolin-3-il)metanol

morfolin-3-ilmetanol (500 mg) y yodoetano (666 mg) en N,N-dimetilformamida se trató con K₂CO₃ (1,1 g) durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 328B

4-((4-etilmorfolin-3-il)metoxi)-3-nitrobenzenesulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 285A sustituyendo (1,4-dioxan-2-il)metanol por el EJEMPLO 328A.

EJEMPLO 328C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)met-oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 154E y el EJEMPLO 328B, respectivamente. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,64 - 3,74 (m, 1H), 3,49 - 3,61 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,78 (s, 4H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 329

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-3-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 329A

(S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo dihidro-2H-piran-4(3H)-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 329B

(S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 329A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 329C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-3-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 329B por 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol en el EJEMPLO 240B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,92 (br s, 1H), 8,58 (s a, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,40 (s a, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 330

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,91 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 6,62 - 6,47 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,81 (dt, 4H), 3,13 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 2,07 - 1,78 (m, 6H), 1,44 (s, 2H), 0,97 (d, 6H).

EJEMPLO 331

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 331A

3-nitro-4-(dioxidotiormorfolinoamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-aminotiormorfolina-1,1-dióxido por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 331B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 331A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, J = 6,15Hz, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 332

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 332A

3-nitro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-aminometil-tetrahidrofuran por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 332B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 332A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,30 (m, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,63 (q, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (br.s, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 5H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 333

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 333A

trans-4-morfolinociclohexanol

- 5 Trans-4-aminociclohexanol (0,5 g), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,07 g) y trietilamina (2,42 ml) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante toda la noche. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna gel de sílice eluyendo con metanol al 7-10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

10 EJEMPLO 333B

Trans-5-bromo-6-(4-morfolinociclohexiloxi)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 333A por (1,4-dioxan-2-il)metanol en el EJEMPLO 305B.

15 EJEMPLO 333C

Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 333B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,74 (m, 7H), 2,23 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,41 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

25 EJEMPLO 334

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(d ciclopropilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

30 EJEMPLO 334A

(frans)-4-(d ciclopropilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

- 35 Una suspensión de (frans)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1 g), tamices moleculares 3A (1 g), ácido acético (2,67 ml), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (3,74 ml) y cianoborohidruro de sodio (0,880 g) en metanol seco (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 3 h. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración, la disolución resultante se basificó con una disolución acuosa de NaOH (6 M) hasta pH 14, y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice 80 g, acetona / hexanos 30 - 100%) lo que proporciona el producto.

EJEMPLO 334B

bis(2,2,2-trifluoroacetate) de (trans)-N¹,N¹-d ciclopropilciclohexano-1,4-diamina

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 334A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 334C

- 50 Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(d ciclopropilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

- Una suspensión del EJEMPLO 240A (0,14 g), El EJEMPLO 334B (0,110 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,303 ml) en dioxano (3 ml) se agitó durante 3 días a 100 °C. La mezcla se concentró y se purificó mediante RP HPLC (C8, 30% -100% de CH₃CN/agua/TFA al 0,1%). RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,38 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 3H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,01 - 7,08 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,45 (ddd, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,10 (d, 6H), 2,00 - 2,06 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,67 (qd, 2H), 1,34 - 1,40 (m, 2H), 1,20 - 1,29 (m, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,48 (d, 8H).

60 EJEMPLO 335

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-{[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

65

EJEMPLO 335A

(trans)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 335B

10

bis(2,2,2-trifluoroacetate) de (trans)-N¹-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexano-1,4-diamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 335A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

15 EJEMPLO 335C

Trans-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-{{4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil}}amino}fenil)sulfonil]benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 335B por el EJEMPLO 334B en el EJEMPLO 334C. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,35 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,11 (d, 5H), 2,08 (d, 3H), 1,96 (s, 4H), 1,59 (s, 2H), 1,54 (d, 2H), 1,30 - 1,40 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

25

EJEMPLO 336

Trans-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-{{4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il}}ciclohexil}}amino}fenil)sulfonil]benzamida

30

EJEMPLO 336A

4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una disolución de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,15 g) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (3,05 g) agitada durante 24 horas a temperatura ambiente en isopropóxido de titanio(IV) (16,20 ml), se añadió metanol (5 ml) seguido por una adición cuidadosa de borohidruro de sodio (2,092 g). La mezcla de reacción se inactivó con agua/disolución de NaOH, se extrajo con éter, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar el producto. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa.

40

EJEMPLO 336B

diclorhidrato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina

45 A una disolución del EJEMPLO 336A (3,92 g) en éter se añadió HCl (25 ml, 2 M en éter) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto sólido se eliminó por filtración, se secó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 336C

50

Trans-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

A una disolución del EJEMPLO 336B (1 g) y 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo (0,877 g) agitada durante 24 horas a temperatura ambiente en isopropóxido de titanio(IV) (2,410 ml), se añadió metanol (2 ml) seguido por una adición cuidadosa de borohidruro de sodio (0,311 g). La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con éter, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (80 g de sílice, acetona / hexanos 50% - 100%) lo que proporciona el producto.

55

EJEMPLO 336D

60

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de trans-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 336C por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

65

EJEMPLO 336E

Trans-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-{{4-(4-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il}}ciclohexil}amino)}fenil]sulfonil}benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 336D por el EJEMPLO 334B en el EJEMPLO 334C. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,38 (s, 1H), 9,30 - 9,34 (m, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 3H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,69 - 6,74 (m, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,99 - 4,05 (m, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,62 (s, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,19 - 2,27 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,56 (td, 2H), 1,35 - 1,43 (m, 4H), 1,29 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 337

15 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-{{(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)}metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

EJEMPLO 337A

20 metanosulfonato de (4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metilo

Una mezcla del EJEMPLO 296C (1,4 g), cloruro de metanosulfonilo (1,054 ml), trietilamina (2,99 ml), y 4-(dimetilamino)piridina (0,051 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a 0 °C durante 2 horas, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente para obtener el producto.

25 EJEMPLO 337B

2-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)isoindolina-1,3-diona

30 Una mezcla del EJEMPLO 337A (1,8 g) y ftalimida de potasio (2,356 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calentó a 150 °C durante toda la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente para obtener el producto.

35 EJEMPLO 337C

(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina

40 Una mezcla del EJEMPLO 337B (1,4 g) e hidrazina (1,548 ml) en etanol (40 ml) se calentó a 70 °C durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se suspendió en CH₂Cl₂ (200 ml) y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/metanol/NH₄OH 100:5:1 como eluyente para obtener el producto.

EJEMPLO 337D

45 4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,44 g), EJEMPLO 337C (0,266 g), y trietilamina (1,11 ml) en tetrahydrofurano (10 ml) se calentó a 70 °C durante toda la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente para obtener el producto.

EJEMPLO 337E

55 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-{{(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)}metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 337D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (m, 2H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,03 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 338

65 Trans-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-{{(4-hidroxiciclohexil)}metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

Una mezcla del EJEMPLO 240A (153 mg), trans-4-(aminometil)ciclohexanol (73.5 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,16 ml) en dioxano (2 ml) se calentó a 100°C durante 20 horas y se concentró. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido-metanol (1:1) y se purificó mediante HPLC, eluyendo con acetonitrilo 40% -65% en TFA al 0,1% en agua durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 2H), 8,56 - 8,62 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,56 (dd, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,95 - 1,16 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 339

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-([3-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-4-il]oxi)-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

EJEMPLO 339A

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

2,4-Difluorobenzoato de metilo (1,53 g), K₃PO₄ (1,89 g) y 4-hidroxiindol (1,08 g) se agitaron a 110°C en diglima (12 ml) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió sobre éter. La disolución se lavó tres veces con una disolución acuosa de NaOH 1 M, y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La disolución se concentró a continuación, y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 20%.

EJEMPLO 339B

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

EJEMPLO 339A (1425 mg), piperazina (452 mg), y HK₂PO₄ (958 mg) se agitaron en dimetilsulfóxido (20 ml) a 140°C durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice con un gradiente de metanol/cloruro de metileno.

EJEMPLO 339C

2-(3-bromo-1H-indol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una disolución del EJEMPLO 339B (1 g) en diclorometano (50 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió N-bromosuccinimida (0,582 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice con un gradiente de metanol/cloruro de metileno.

EJEMPLO 339D

3-bromo-4-(5-(4-(ferf-butiloxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El EJEMPLO 339C (388 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (590 mg) se disolvieron en una mezcla de acetonitrilo (20 ml), y diclorometano (20 ml). Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,165 ml) seguido por N,N-dimetilpiridin-4-amina (33,0 mg) y la mezcla se agitó durante 18 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se concentró en un tapón de gel de sílice con acetato de etilo al 15 % en hexano.

EJEMPLO 339E

E (E)-4-(3-(3-(3-(dimetilamino)prop-1-enil)-1H-indol-4-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 339D (175 mg), (E)-N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-amina (103 mg), carbonato de sodio (73,5 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9,74 mg) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (3,0 ml) y agua (1,5 ml) se calentó en un reactor de microondas CEM Discover a 150 ° C durante 30 minutos. La reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en gel de sílice con un gradiente de amoniaco metanólico 7N/cloruro de metileno.

EJEMPLO 339F

4-(3-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-4-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperizina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla del EJEMPLO 339E (715 mg) ay paladio sobre carbono al 5% (143 mg) en metanol (20 ml) se hidrogenó a 30 psi (207 kPa) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice con amoniaco metanólico 7N/cloruro de metileno.

5 EJEMPLO 339G

2-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

10 Una disolución del EJEMPLO 339F (484 mg) en diclorometano (22 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (11 ml). La reacción se agitó durante 2 horas, se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice con amoniaco metanólico 7N/cloruro de metileno.

EJEMPLO 339H

15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

20 A una disolución del EJEMPLO 339G (285 mg) y el EJEMPLO 60D (171 mg) en diclorometano (20 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (208 mg) en porciones durante unos pocos minutos. La reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición lenta de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (75 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó en gel de sílice con amoniaco metanólico 7N en cloruro de metileno.

EJEMPLO 339I

25 ácido
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-4-iloxi)benzoico

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339H por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 339J

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-({3-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-4-il}oxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339I por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,00 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,06 (m, 10H), 2,82 (m, 7H), 2,49 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,96 (m, 6H), 0,84 (m, 2H).

EJEMPLO 340

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-({3-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-4-il}oxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil sulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 339I por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN ¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 11,98 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 3,04 (m, 8H), 2,82 (m, 10H), 2,49 (m, 3H), 2,28 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,16 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,96 (m, 6H), 0,84 (m, 2H).

EJEMPLO 341

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 341A

60 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

65 4-etil 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se trató con LiAlH₄ 1,0 N (2,54 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (0,6 ml) a la mezcla de reacción gota a gota, seguido por una disolución acuosa de NaOH 2 N (0,2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora más. El sólido se eliminó por filtración en un envase de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó

con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar el producto.

EJEMPLO 341B

5 4-fluoro-4-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 341A por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 264A.

10 EJEMPLO 341C

4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 341B por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

15

EJEMPLO 341D

4-((1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

20 Al EJEMPLO 341C (0,24 g) en metanol (3 ml) se añadieron tamices moleculares 3A (0,1 g), seguido secuencialmente por ácido acético (0,31 ml), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,64 ml), y cianoborohidruro de sodio (0,148 g). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante toda la noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se llevó a una columna de gel de sílice. Después del secar, la columna se eluyó con acetato de etilo/metanol/NH₄OH 100:2:0,2 para dar el compuesto del título.

25

EJEMPLO 341E

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

30

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 341D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,14-2,26 (m, 6H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,40-0,49 (m, 4H).

35

EJEMPLO 342

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-4-il]oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

40

EJEMPLO 342A

4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-benzotriazol

45

A 4-hidroxibenzotriazol (5,000 g) en tetrahydrofurano (250 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 0,932 g).

La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se enfrió a 0°C, se añadió terc-butildimetilclorosilano (5,860 g), la disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Se añadió más cantidad de hidruro de sodio (60%, 0,500 g) se añadió, la disolución se agitó durante 15 minutos, se añadió más cantidad de terc-butildimetilclorosilano (3,000 g), y la disolución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, la disolución se añadió a una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo 20-30% en hexano.

50

55

EJEMPLO 342B

4-(tert-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzotriazol

60

Al EJEMPLO 342A (2,00 g) en dimetilformamida (40 ml) se añadió hidruro de sodio (60%, 0,353 g). La disolución se mezcló durante 10 minutos a temperatura ambiente y se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,382 g). La disolución se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió, se añadió a agua, y se extrajo con acetato de etilo al 50% en hexanos. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo 10% en hexano.

65

EJEMPLO 342C

1-(4-Metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-ol

- 5 A una disolución del EJEMPLO 342B (2.59 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió fluoruro de tetrametilamonio (1M en tetrahidrofurano, 21,03 ml). La disolución se mezcló a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se capturó en acetato de etilo, y la disolución se filtró a vacío a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 35% en hexano.

10

EJEMPLO 342D

éster metílico del ácido 4-fluoro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-iloxi]-benzoico

- 15 A una disolución del EJEMPLO 342C (990 mg) y 2,4-difluorobenzoato de metilo (734 mg) en diglima (40 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano, 4,07 ml). La disolución se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió, se añadió a una disolución saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo al 70% en hexanos. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo 30% en hexano.

20

EJEMPLO 342E

éster metílico del ácido 2-[1-(4-Metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-iloxi]-4-piperazin-1-il-benzoico

- 25 A una disolución del EJEMPLO 342D (650 mg) en dimetilsulfóxido (12 ml) se añadió piperazina (618 mg). La disolución se calentó a 100°C durante una hora, se enfrió, se añadió a diclorometano, se extrajo con agua tres veces, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío.

EJEMPLO 342F

- 30 éster metílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-iloxi]-benzoico

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 342E por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 342G

- 40 ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-iloxi]-benzoico

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 342F por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 342H

- 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-4-iloxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 342G por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,59 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,16, (bs, 2H), 2,78, (bs, 2H), 2,57, (bs, 2H), 2,29-2,14 (m, 6H), 1,97, (bs, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 343

- 60 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,04 -10,47 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,33 (dd, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,95 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (s, 4H), 2,19 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 344

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 285A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,54 -11,15 (m, 1H), 8,35 (t, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,21 - 6,15 (m, 3H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 345

Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 345A

(4-metoxiciclohexil)metanamina

(4-Metoxifenil)metanamina (1 g) in etanol (10 ml) se trató con Rh-Al₂O₃ al 5% (99,8 mg) bajo atmósfera de H₂ (500 psi, 3448 kPa) a 50°C durante 16 horas. Se añadió más cantidad de Rh-Al₂O₃ al 5% (0,4 g). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H₂ (500 psi, 3448 kPa) a 60°C durante 2 horas. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar una mezcla de los productos cis y trans en forma de aceite, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 345B

4-((trans-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

4-Fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,098 g) y el EJEMPLO 345A (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se trataron con diisopropiletilamina (0,871 ml) durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase invertida, y se eluyó con acetonitrilo 40% -55% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua durante 25 minutos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 345C

Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 318H y el EJEMPLO 345B, respectivamente. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 3,26 - 3,33 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,12 (s, 4H), 3,03 - 3,09 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 4H), 1,80 (d, 2H), 1,62 (dd, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,98 - 1,14 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 346

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 291A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,54 -11,15 (m, 1H), 8,59 (t, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 - 6,15 (m, 3H), 3,84 - 3,75 (m, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 347

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 347A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

3-morfolinopropan-1-amina (376 mg), El EJEMPLO 131C (800 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,4 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se calentaron a 55°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en

acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 347B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 347A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,31 - 10,55 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,17 (d, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,42 (d, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 2,23 (s, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 348

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 348A

4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

A una disolución del EJEMPLO 296C (0,500 g) en tetrahydrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,596 g).

Se añadió tetrahydrofurano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió el EJEMPLO 131C (1,145 g) como disolución en tetrahydrofurano (5 ml). Tras agitar durante 2 horas, la reacción se repartió entre disolución acuosa de HCl 1N (50 ml) y diclorometano (200 ml). La capa de diclorometano se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se sometió a cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de 0,5% a 7,5% de metanol/diclorometano durante 30 minutos (caudal = 40 ml/min) para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 348B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 348A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8, 1H), 7,37 (d, J = 8,4, 3H), 7,07 (d, J = 8,4, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,47 (d, J = 20,7, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 2,01 - 1,79 (m, 8H), 1,42 (s, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 349

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 13H), 7,07 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 3,756-3,79 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,82-1,91 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 350

2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil}sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 350A

2-(6-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla del EJEMPLO 318B (1,6 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se enfrió a 0°C, seguido por la adición de N-bromosuccinimida (1,195 g) en disolución de N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ enfriada en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía instantánea en columna con acetato de

etilo/hexano 30%-40% para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 350B

5 2-(6-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

10 EJEMPLO 350C

ácido 2-(6-Amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350B por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

15 EJEMPLO 350D

2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350C por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,52 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

25 EJEMPLO 351

2-amino-5-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)amino]carbonil]fenoxi)nicotinamida

30 EJEMPLO 351A

2-(6-amino-5-cianopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

35 EJEMPLO 350A (150 mg), Cianuro de cinc (28 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0,5 ml), se purgaron con N₂ tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con metanol/diclorometano al 2,5-5% en para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 351B

45 2-(6-amino-5-cianopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 351A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 351C

50 ácido
2-(6-Amino-5-carbamoilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 351B por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

55 EJEMPLO 351D

2-amino-5-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)amino]carbonil]fenoxi)nicotinamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 351C por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,50 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 6,59 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

EJEMPLO 352

2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 352A

ácido 2-(6-Amino-5-cianopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 351B por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 352B

2-[(6-amino-5-cianopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 352A por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,46 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,93 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 353

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-((3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 353A

(R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

(R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (500 mg) se combinó con 1,1-difluoro-2-yodoetano (618 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,4 ml) en N,N-dimetilformamida (6 ml) en un vial de 20 ml. La reacción se calentó a 70°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 353B

(R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 353A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 353C

(R)-4-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 353B por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 353D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-((3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 353C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,58 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,27, 6,13, 5,99 (cada t, total 1H), 6,18 (d, 1H), 6,17 (s a, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,80 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 354

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 131D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 6,54 (s a, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,95 (s a, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,06 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 355

2-{{[6-(acetilamino)piridin-3-il]oxi}-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

EJEMPLO 355A

2-(6-aminopiridin-3-iloxi)-4-(4-{{(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 355B

2-(6-acetamidopiridin-3-iloxi)-4-(4-{{(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

El EJEMPLO 355A (200 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), seguido por la adición de trietilamina (0,15 ml) y cloruro de acetilo (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna con acetato de etilo/hexano 20%-40% para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 355C

ácido 2-(6-acetamidopiridin-3-iloxi)-4-(4-{{(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 355B por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 355D

2-{{[6-(acetilamino)piridin-3-il]oxi}-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 355C por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,36 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 356

4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-{{6-{{(metilsulfonil)amino}piridin-3-il}oxi)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

EJEMPLO 356A

4-(4-{{(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo cloruro de metanosulfonilo por cloruro de acetilo en el EJEMPLO 355B.

EJEMPLO 356B

ácido
4-(4-{{(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 356A por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 356C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-((6-[(metilsulfonyl)amino]piridin-3-il)oxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 356B por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 7H), 3,09 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 357

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 357A

(R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina

A una disolución de (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,500 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,278 g) en diclorometano (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,853 g). Tras agitar durante 1 hora, la reacción se inactivó con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 ml). El producto se extrajo con diclorometano (25 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material bruto resultante se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 4 ml) y metanol (1 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 357B

(R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

A 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,272 g) y (R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina (0,195 g) en tetrahydrofurano (3.0 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,512 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras agitar durante 6 horas, la reacción se concentró, se llevó a gel de sílice (Reveleris 40 g) y el producto se purificó mediante cromatografía instantánea con un gradiente de acetato de etilo/hexano 25% a 100% durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 357C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 357B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,62 (dd, 4H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,73 (s, 4H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 358

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 65A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,56 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,12 (s a, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,46 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

EJEMPLO 359

2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350C por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 184A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 360

2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350C por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,19 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 361

2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350C por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 291A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,48 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,92 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,08 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 362

2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 362A

2-(6-amino-5-metilpiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

EJEMPLO 350A (260 mg), diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (25 mg), y acetato de paladio(II) (7 mg) se suspendieron en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). La mezcla se purgó con N₂ tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos seguido por la adición de cloruro de metilcinc(II) (0,45 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con una disolución acuosa de NH₄ y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna con acetato de etilo/hexano 60%-100% para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 362B

2-(6-amino-5-metilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 362A por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 362C

ácido 2-(6-amino-5-metilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 362B por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 362D

2-[(6-amino-5-metilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 362C por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 7H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 363

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 337D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,53 - 11,08 (m, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (ddd, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 3,77 (dd, 4H), 3,52 (dd, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 2,03 - 1,67 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

5 EJEMPLO 364

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-(1-oxetan-3-ilpiperidin-4-il)amino}fenil)sulfonil)benzamida

10 EJEMPLO 364A

1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y oxetan-3-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 364B

20 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 364A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 364C

25 3-nitro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 364B por 1-isopropilpiperidinil-4-amina en el EJEMPLO 41A.

30 EJEMPLO 364D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-(1-oxetan-3-ilpiperidin-4-il)amino}fenil)sulfonil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 364C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,57 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,76 (s a, 1H), 3,46 (s a, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,77 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 365

45 2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 365A

50 2-(6-amino-5-isopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350B por el EJEMPLO 350A y cloruro de isopropilcinc(II) por cloruro de metilcinc(II) en el EJEMPLO 362A.

55 EJEMPLO 365B

ácido
2-(6-amino-5-isopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 365A por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 365C

65 2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 365B por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,61 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,06 (dd, 1H), 5,71 (d, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,38 (t, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,11 (d, 6H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 366

2-[(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 366A

2-(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350B por el EJEMPLO 350A y cloruro de ciclopropilcinc(II) por cloruro de metilcinc(II) en el EJEMPLO 362A.

EJEMPLO 366B

ácido

2-(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 366A por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 366C

2-[(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 366B por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,49 (m, 2H).

EJEMPLO 367

Trans-2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 350C por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 345B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,50 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,80 (d, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,04 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 368

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxil]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 368A

4-fluoro-2-(3-fluoro-2-nitrofenoxi)benzoato de metilo

A una disolución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,225 g) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (0,808 g). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Una disolución de 1, 3-difluoro-2-nitrobenzeno (0,955 g) en tetrahidrofurano (6 ml) se añadió gota a gota a continuación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación a 80 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano. La disolución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 368B

2-(3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)-2-nitrofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

5 Una disolución del EJEMPLO 368A (1,33 g), bis(4-metoxifenil)metanamina (1,046 g) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (1,127 ml) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (20 ml) se agitó a 120°C durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se capturó en agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano. El residuo se absorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

10

EJEMPLO 368C

2-(2-amino-3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

15 Una disolución del EJEMPLO 368B (1,1 g) en metanol se hidrogenó sobre Ni Raney, a 60 psi (414 kPa) de H₂ a temperatura ambiente. La disolución filtrada se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 368D

20 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una disolución del EJEMPLO 368C (0,58 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,804 ml) en diclorometano (8 ml) se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió gota a gota una disolución de fosgeno en tolueno (0,850 ml) al 20% en peso. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa al 5% de NaHCO₃. A continuación, el material se absorbió en sílice y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

25

EJEMPLO 368E

30 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una disolución del EJEMPLO 368D (250 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) anhidra se añadió hidruro de sodio (34,1 mg). La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. Después, se añadió yodometano (35,6 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml), y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La disolución se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título.

35

EJEMPLO 368F

40 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se introdujeron en un matraz EJEMPLO 368E (281 mg), N,N-dimetilformamida anhidra (6 ml) y piperazina (268 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche a 75 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

45

EJEMPLO 368G

50 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A una disolución del EJEMPLO 368F (275 mg) y el EJEMPLO 60D (169 mg) en diclorometano anhidro (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (172 mg) en porciones durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se inactivó con una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 5% (10 ml) y se extrajo con diclorometano. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 45% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

55

EJEMPLO 368H

60 ácido
2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

60

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 368G por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

65

EJEMPLO 368I

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorophe-nil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenil-sulfonil)benzamida

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 368H por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 368J

10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

15 Una disolución del EJEMPLO 368I (140 mg) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La disolución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La disolución se concentró y el residuo se trituró con dietil éter. El sólido resultante se purificó mediante HPLC en fase inversa en un sistema Waters Preparative LC4000 con una columna fenomenex Luna C18 y una fase móvil de agua-acetonitrilo tamponada con acetato de amonio para proporcionar el compuesto del título. RMN¹H (500MHz, piridina-d₅) δ 12,34 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,86-6,79 (m, 3H), 6,74(d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,30 (d, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,33 (dq, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 369

25 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-ciclopropil-morfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 369A

30 2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-(aminometil)morfoline-4-carboxilato de terc-butilo por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 369B

4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Una disolución del EJEMPLO 369A (0,8 g) en cloruro de metileno (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró con dietil éter. El sólido resultante se disolvió en una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio al 5% (20 ml). La mezcla se concentró a sequedad y el sólido resultante se trituró con una disolución de metanol al 10% en cloruro de metileno varias veces. La evaporación del disolvente orgánico proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 369C

4-((4-ciclopropil-morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Una disolución del EJEMPLO 369B (0,633 g) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,601 ml) en metanol anhidro (15 ml) y ácido acético (1,717 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0,377 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se mezcló con una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 5% (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol de 5% al 10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 369D

60 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-ciclopropil-morfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 369C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,34 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,17 (s a, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,26 (m, 5H), 2,15 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

EJEMPLO 370

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

5

EJEMPLO 370A

(R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo en el EJEMPLO 334A.

EJEMPLO 370B

15 (R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 370A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 370C

20

(R)-4-(1-ciclopropilpirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 370B por 1-isopropilpiperidinil-4-amina en el EJEMPLO 41A.

25

EJEMPLO 370D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

30

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 370C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,09 (s a, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,43 (m, 2H), 0,37 (m, 2H).

35

EJEMPLO 371

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-([4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

40

EJEMPLO 371 A

4-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

45

A una suspensión del EJEMPLO 341C (0,100 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,025 g) en diclorometano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,071 g). Tras 15 minutos, Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida hasta formar una disolución de color naranja (15 gotas). Tras agitar durante toda la noche se añadió más cantidad de 1,3-difluoropropan-2-ona y triacetoxiborohidruro de sodio. Después de 3 horas, la reacción se cargó en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó con un gradiente de metanol/diclorometano 0,5-5% durante 30 minutos (caudal = 40 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

50

EJEMPLO 371B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-([4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 371A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,05 - 10,74 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,37 (d, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,62 (dd, 4H), 4,38 (d, 2H), 3,16 (s, 5H), 2,97 - 2,60 (m, 8H), 2,18 (s, 4H), 2,07 - 1,60 (m, 6H), 1,42 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

EJEMPLO 372

6- bromo-4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

65

EJEMPLO 372A

éster metílico del ácido 2-(2,6-Dibromo-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

- 5 Una disolución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (2.00 g), 2,6-dibromo-4-nitropiridina (3,65 g), y carbonato de cesio (4,21 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se calentó a 55°C durante 16 horas, se enfrió, se añadió a agua, y se extrajo con acetato de etilo al 50% en hexanos. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo 30-50% en hexano.

10

EJEMPLO 372B

éster metílico del ácido 2-(2-bromo-6-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

- 15 EJEMPLO 372A (1400 mg), carbamato de terc-butilo (405 mg), y carbonato de cesio (1689 mg) se añadieron a 1,4-dioxano (24 ml). La disolución se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. Se añadieron) acetato de paladio(II) (39 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (200 mg), y la disolución se calentó a 80°C durante 2,5 horas, se enfrió, se añadió a agua, y se extrajo con acetato de etilo al 50% en hexanos. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo 10-20% en hexano.

20

EJEMPLO 372C

éster metílico del ácido 2-(2-Bromo-6-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 372B por el EJEMPLO 342D en el EJEMPLO 342E.

EJEMPLO 372D

- 30 éster metílico del ácido 2-(2-Bromo-6-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilme-thil]-piperazi n-1-il}-benzoico

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 372C por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 372E

- 40 ácido 2-(2-Bromo-6-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilme-thil]-piperazi n-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 372D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

45 EJEMPLO 372F

6-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}amino]carbonil}fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 372E por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,58, (bs, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,63, (bs, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,35-3,25 (m, 8H), 2,85, (bs, 2H), 2,40-2,15 (m, 6H), 1,97, (bs, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

55

EJEMPLO 373

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(2,6-Bis-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)benzamida

60

EJEMPLO 373A

éster metílico del ácido 2-(2,6-Bis-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

- 65 El compuesto del título se preparó durante la síntesis del EJEMPLO 372B.

EJEMPLO 373B

éster metílico del ácido 2-(2,6-Bis-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 373A por el EJEMPLO 342D en el EJEMPLO 342E.

EJEMPLO 373C

10 éster metílico del ácido
2-(2,6-Bis-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilme-thil]-piperazin-1-il}-benzoico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 373B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 373D

20 ácido
2-(2,6-Bis-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilme-thil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 373C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 373E

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(2,6-Bis-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 373D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,12 (bs, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,56, (bs, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,27-3,18 (m, 8H), 2,79, (bs, 2H), 2,31-2,15 (m, 6H), 1,97, (bs, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,41 (s, 18H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 374

35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 374A

40 2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo ciclopropil amina por carbamato de terc-butilo en el EJEMPLO 377B.

EJEMPLO 374B

2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 374A por el EJEMPLO 377E en el EJEMPLO 377F.

EJEMPLO 374C

55 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 374B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 374D

60 ácido
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)benzoico

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 374C por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 374E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-{{6-(ciclopropilamino)piridin-3-il}oxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 374D por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,54 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (m, 2H),

10 7,06 (d, 2H), 6,60 (m, 3H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,68 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

EJEMPLO 375

15 Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-{{6-[(2,2-difluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)-N-[(4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 375A

20 2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2,2-difluoroethanamina por terc-butil carbamato de terc-butilo en el EJEMPLO 377B.

EJEMPLO 375B

2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 375A por el EJEMPLO 377E en el EJEMPLO 377F.

EJEMPLO 375C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 375B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 375D

40 ácido

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 375C por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 375E

50 Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-{{6-[(2,2-difluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)-N-[(4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 375D por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 345B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,52 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 376

60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-{{6-[(2,2-difluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 375D por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,55 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,94 (m, 4H), 1,62 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 377

2-[[5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 377A

2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una disolución de 6-cloropiridin-3-ol (2,41 g) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml) y N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (10, M en tetrahidrofurano) (18,60 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos, a continuación se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (3,52 g) como disolución en 2-metiltetrahidrofurano (2 ml). A continuación la reacción se calentó a 80°C y se agitó bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), disolución acuosa de HCl 1N (50 ml), y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g), eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexano proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 377B

2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Al EJEMPLO 377A (3,30 g), Carbamato de terc-butilo (1,51 g) y carbonato de cesio (5,73 g) en dioxano (30 ml) se añadieron diacetoxipaladio (0,079 g) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,41 g) y la reacción se calentó a 85°C durante toda la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), y se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 10% durante 20 minutos proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 377C

2-(6-(tert-butoxicarbonil(metil)amino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una disolución del EJEMPLO 377B (0,750 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,091 g). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añadió yodometano (0,142 ml) a la reacción, y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexanos 5-15% durante 30 minutos (caudal = 40 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 377D

4-fluoro-2-(6-(metilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

Al EJEMPLO 377C (0,714 g) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). Tras agitar durante 3 horas, la reacción se concentró, se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 377E

2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una disolución del EJEMPLO 377D (0,450 g) y N-clorosuccinimida (0,239 g) se agitó junto con N,N-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 48 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 5-30% de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos (caudal = 40 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 377F

2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una disolución del EJEMPLO 377E (0,230 g) y piperazina (0,255 g) en dimetilsulfóxido (3 ml) se calentó a 85°C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 377G

2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

5 A una disolución del EJEMPLO 377F (0,230 g) y el EJEMPLO 60D (0,182 g) en diclorometano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,194 g) y se dejó la reacción agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con diclorometano (75 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 5-30% de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 377H

15 ácido
2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

20 A una disolución del EJEMPLO 377G (0,295 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (2 ml) se añadió una disolución acuosa de LiOH (1,452 ml) 1 N y la reacción se calentó a 55°C. Tras agitar durante 3 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (75 ml) y agua (15 ml) y se inactivó con una disolución acosa de HCl 1 N (1,45 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (15 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 377I

25 2-[[5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 377H por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 - 11,16 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,41 - 3,19 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,84 (d, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,41 (d, 2H), 1,29 (dd, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 378

35 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 378A

40 (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo morfolin-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 1,3-difluoropropan-2-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A

EJEMPLO 378B

(4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metanamina

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 378A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 378C

4-((4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 378B por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 378D

60 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 378C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,30 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H),

6,17 (s a, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,57 (t, 1H), 2,42 (t, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 379

5 2-[(2-amino-6-bromopiridin-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

10 EJEMPLO 372F (137 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (0,21 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyeron con diclorometano, se extrajo con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (bs, 1H), 8,48, (bs, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,55, (bs, 1H), 6,23 (d, 2H), 6,03 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,81, (bs, 2H), 2,35-2,15 (m, 6H), 1,97, (bs, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 380

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(2,6-diaminopiridin-4-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 373E por el EJEMPLO 372F en el EJEMPLO 379. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,21, (bs, 4H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 8H), 1,98, (bs, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,34-1,17 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 381

30 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil]benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 264A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,78 - 11,08 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,13 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,99 - 2,78 (m, 2H), 2,08 (t, 9H), 1,66 (d, 2H), 1,45 - 1,22 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 382

40 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 382A

45 clorhidrato de R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-3-amina

50 Una disolución de (R)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,500 g), 1,3-difluoropropan-2-ona (0,258 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,794 g) se agitaron conjuntamente en diclorometano (5 ml) durante toda la noche. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El material bruto se trató con HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml) en metanol (2 ml). Tras agitar durante 2 horas, la reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 382B

55 (R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 Al EJEMPLO 382A (0,590 g) y 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,611 g) en dioxano (10 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,641 ml) y la reacción se calentó a 90°C. La reacción se concentró, se llevó a gel de sílice (Reveleris 80 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexano 35% a 100% durante 30 minutos para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 382C

65 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 382B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,62 - 11,06 (m, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,64 (dt, 4H), 4,00 (s, 1H), 3,27 - 3,08 (m, 5H), 2,90 - 2,58 (m, 6H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (s, 4H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 383

5-bromo-4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

EJEMPLO 383A

éster metílico del ácido 2-(2-Amino-5-bromo-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

EJEMPLO 271A (600 mg), bromuro de potasio (300 mg), y molibdato de amonio (85 mg) se añadieron a ácido acético (6 ml). Se añadió perborato de sodio tetrahidratado (387 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se añadió a agua. El pH se ajustó a 12 con una disolución acuosa de hidróxido sódico 1M, y la disolución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo 30-70% en hexano.

EJEMPLO 383B

éster metílico del ácido 2-(5-Bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

EJEMPLO 383A (726 mg), dicarbonato de di-terc-butilo (557 mg), y 4-(dimetilamino)piridina (26 mg) se añadieron a acetonitrilo (15 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 383C

éster metílico del ácido 2-(5-Bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 383B por el EJEMPLO 342D en el EJEMPLO 342E.

EJEMPLO 383D

éster metílico del ácido 2-(5-Bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilme-thil]-piperazi n-1-il]-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 383C piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 383E

éster metílico del ácido 2-(5-Bromo-2-tert-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilme-thil]-piperazi n-1-il]-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 383D por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 383F

5-bromo-4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 383E por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,62 (bs, 1H), 8,58, (bs, 1H), 8,48, (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15-6,98 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,62, (bs, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,35-3,20 (m, 8H), 2,79 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 1,97, (bs, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,30 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 384

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 384A

éster metílico del ácido 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-fluoro-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-B]piridin-5-ol por el EJEMPLO 342C en el EJEMPLO 342D.

EJEMPLO 384B

éster metílico del ácido 2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 384A por el EJEMPLO 342D en el EJEMPLO 342E.

EJEMPLO 384C

éster metílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 384B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 384D

ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 384C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 384E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 384D por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,13-2,96 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95, (bs, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,36-1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 385

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-({6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)benzamida

EJEMPLO 385A

2-(6-(tert-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano por yoduro de metilo en el EJEMPLO 377C.

EJEMPLO 385B

2-(6-(tert-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 385A por el EJEMPLO 377E en el EJEMPLO 377F.

EJEMPLO 385C

2-(6-(tert-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)pirazin-1-il)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 385B por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y el EJEMPLO 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 385D

ácido

2-(6-(tert-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)pirazin-1-il)benzoico

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 385C por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 385E

5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piranyl)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-fenoxi)piridin-2-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 385D por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F.

EJEMPLO 385F

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-({6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)benzamida

30 EJEMPLO 385E (20 mg) se disolvió en diclorometano anhidro y se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó a vacío. el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,56 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,63 (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 386

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 386A

trans-4-(aminometil)ciclohexanol

Trans-(4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1 g) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) a 0°C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 386B

4-(trans-(4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 386A por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 386C

Trans-2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 318H y el EJEMPLO 386B. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,52 (d, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,79 - 1,89

(m, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,50 - 1,64 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,97 - 1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 387

5 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piper-azin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

EJEMPLO 387A

10 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una disolución del EJEMPLO 318C (8,90 g) y piperazina (10,34 g) en dimetilsulfóxido (100 ml) se calentó a 85°C. Tras agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (250 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 387B

20 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A una disolución del EJEMPLO 387A (0,344 g) y el EJEMPLO 38E (0,238 g) en diclorometano (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,302 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 10-75% de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos (caudal = 40 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 387C

30 ácido
2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piper-azin-1-il)benzoico

35 A una disolución del EJEMPLO 387B (0,300 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y metanol (1 ml) se añadió hidróxido de litio (1,506 ml) 1,0 M y la suspensión se calentó a 55°C. Después de 3 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (10 ml), y se inactivó con una disolución acuosa de HCl 1 N (1,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con 20 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 387D

45 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piper-azin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 387B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 4H), 3,11 (s, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,38 - 1,15 (m, 8H).

EJEMPLO 388

55 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 277B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,29 (br d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (v br s, 4H), 2,86 (s a, 2H), 2,25 (v br s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 389

65 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofuran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 332A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 - 11,11 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,17 (s, 3H), 3,86 - 3,38 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (d, 1H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

5 EJEMPLO 390

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 387C por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,94 - 11,04 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 3H), 7,16 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,56 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (dd, 2H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,87 (td, 4H), 1,20 (s, 6H).

15 EJEMPLO 391

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-({9-(4-clorofenil)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

20 EJEMPLO 391A

4-(piperidin-1-ilmetilene)piperidina-1-carboxilato de bencilo

25 A una disolución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (22,35 g) en tolueno (300 ml) se añadió piperidina (11,55 g). La mezcla se agitó a temperatura de reflujo con una trampa Dean-Stark durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

30 EJEMPLO 391B

9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo

35 A una disolución del EJEMPLO 391A bruto (35,5 g) en etanol (300 ml) se añadió but-3-enona (8,71 g). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura de reflujo. Se añadió ácido acético (50 ml) a la mezcla, que se agitó a temperatura de reflujo de nuevo durante toda la noche. A continuación, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras la filtración y evaporación del disolvente, la cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 5-20% en hexanos proporcionó el compuesto del título.

40 EJEMPLO 391C

9-hidroxi-3-azaspiro[5.5]undecane-3-carboxilato de bencilo

45 El EJEMPLO 391B (21 g) y tetrahidrofurano (160 ml) se añadieron a Pt-C al 5% húmedo (3,15 g) en un frasco SS presurizado de 250 ml y la mezcla se agitó durante 24 horas a H₂, 30 psi (207 kPa). La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró para dar el producto.

EJEMPLO 391D

50 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undecane-3-carboxilato de bencilo

55 A una disolución del EJEMPLO 391C (23,66 g) en diclorometano (350 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (33,1 g). La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 2 N, agua, y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄, la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 391E

60 9-cloro-8-formil-3-azaspiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

65 Oxicloruro de fósforo (5,68 ml) se añadió gota a gota a una disolución (0 °C) enfrida del EJEMPLO 391D (18,37g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) y diclorometano (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche antes de diluirse con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con una disolución acuosa de acetato de sodio, agua (3x), y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Después de filtración y concentración, el producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 391F

9-(4-clorofenil)-8-formil-3-azaspiro[5.5]undec-8-ene-3-carboxilato de bencilo

5 A una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (11,34 g, 72,5mmol), EJEMPLO 391E (21,01 g), acetato de paladio(II) (271 mg), K₂CO₃ (25,05 g) y bromuro de tetrabutilamonio (19,5 g) se añadió agua (120 ml). La mezcla se agitó durante toda la noche a 50°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó con Na₂SO₄. Tras filtrar y concentrar, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo 5-20% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

10

EJEMPLO 391G

8-((4-(3-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-9-(4-clorofenil)-3-azaspiro[5.5]undec-8-ene-3-carboxilato de bencilo

15

A una disolución del EJEMPLO 387A (498 mg) en diclorometano (10 ml) se añadió EJEMPLO 391F (582 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (436 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 2 N y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La filtración, evaporación del disolvente, y cromatografía instantánea (metanol al 2% en diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

20

EJEMPLO 391H

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

25

A una disolución del EJEMPLO 391G (1,02 g) en etanol (20 ml) se añadió Pd/C (10%, 150 mg). La mezcla se agitó durante 5 horas. la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 391I

ácido

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

35

A una disolución del EJEMPLO 391H (318 mg) en diclorometano (4 ml) se añadió 1,3-difluoropropan-2-one (282 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaOH 2 N y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionaron el producto crudo, que se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), metanol (5 ml) y agua (5 ml). Se añadió LiOH·H₂O (450 mg) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y diclorometano (300 ml) respectivamente. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionaron el compuesto del título.

40

EJEMPLO 391J

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-({9-(4-clorofenil)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il}metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1H, sustituyendo el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 391I. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,62 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 4,69 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,71 (m, 9H), 2,25 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,25 (m, 2H).

EJEMPLO 392

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

60

EJEMPLO 392A

ácido

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)pip-erazin-1-il)benzoico

65

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 3911 sustituyendo difluoropropan-2-ona por acetona.

EJEMPLO 392B

5 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaspiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó como en el EJEMPLO 1H sustituyendo el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 392A. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,40 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 3H), 7,11 (d, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,84 (dd, 3H), 3,04 (m, 7H), 2,73 (m, 4H), 2,23 (m, 9H), 1,90 (m, 2H), 1,63 (m, 10H), 1,27 (m, 6H).

EJEMPLO 393

15 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglycil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 393A

20 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 1-4-etil 4-fluoropiperidina-1,4-dicarboxilato de terc-butilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C se trató con una disolución de LiAlH₄ 1 N en tetrahidrofurano (2,54 ml), se agitó 2 horas a temperatura ambiente, se trató secuencialmente gota a gota con agua (0,2 ml) y una disolución acuosa de NaOH 2 N (0,6 ml) y se agitó durante 1 hora. El sólido se eliminó por filtración a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 393B

4-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-4-fluoropiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 393A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el EJEMPLO 303A por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 264A.

EJEMPLO 393C

40 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida, sal del ácido 2,4-trifluoroacético

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 393B por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 393D

45 5-cloro-6-((1-(2-(dimetilamino)acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

50 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida, ácido 2,4-trifluoroacético (0,131 g), cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo, ácido clorhídrico (0,139 g), y carbonato de sodio (0,048 g) se combinaron en un vial de 5 ml con N,N-dimetilformamida (3 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de carbonato de sodio (0,048 g) seguido por cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo, ácido clorhídrico (0,139 g) y la agitación continuó durante una segunda noche. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío, se suspendió en CH₂Cl₂, se filtró, se concentró, se sometió a cromatografía con gel de sílice funcionalizado con amina con metanol de 0 a 4% en CH₂Cl₂ como eluyente, y se secó en un horno de vacío a 80 °C.

EJEMPLO 393E

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglycil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 393D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,14 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,80 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (t, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

65

EJEMPLO 394

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 357B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,58 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (m, 3H), 4,67 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,95 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,23 (m, 7H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 395

2-[(2-amino-5-bromopiridin-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 383F por el EJEMPLO 372F en el EJEMPLO 379. RMN¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,61 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,65 (bs, 1H), 5,93 (bs, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,31-3,19 (m, 8H), 2,84 (m, 2H), 2,40-2,15 (m, 6H), 1,99 (bs, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 396

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 396A

(4,4-difluorociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

(4-Oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (5 g) y trifluoruro de dietilaminosulazufre (7,45 g) se agitaron en diclorometano (100 ml) durante 24 horas. La mezcla se inactivó con tampón pH 7 (100 ml), y se vertió sobre éter (400 ml). La disolución resultante se separó, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y salmuera, y se concentró para obtener el producto bruto y fluoroolefina en una relación 3:2. El producto bruto se capturó en tetrahidrofurano (70 ml) y agua (30 ml), y N-metilmorfolina-N-óxido (1,75 g) y OsO₄ (disolución al 2,5% en peso en t-butanol), y la mezcla se agitó durante 24 horas. A continuación se añadió Na₂S₂O₃ (10 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla se diluyó con éter (300 ml), y la disolución resultante se separó, y se enjuagó dos veces con agua y salmuera, y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10% en hexanos para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 396B

(4,4-difluorociclohexil)metanamina

Una disolución del EJEMPLO 396A (3 g) en diclorometano (35 ml), ácido trifluoroacético (15 ml), y trietilsilano (1 ml) se agitó durante 2 horas. La disolución se concentró, y se concentró en tolueno, y se dejó con alto vacío durante 24 horas. El semisólido se capturó en éter/hexano y se filtró para obtener el compuesto del título como su sal de TFA.

EJEMPLO 396C

4-((4,4-difluorociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 396B por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 396D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-((4,4-difluorociclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 396C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,67 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (v br m, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,25 (v br m, 4H), 2,17 (br t, 2H), 2,01 (br m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (br m, 5H), 1,40 (t, 2H), 1,28 (br m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 397

dihidrogenofosfato de
 [3-cloro-5-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-{{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)amino]carbonil}fenoxi)-2-iminopiridin-1(2H)-il]metilo

Una mezcla del EJEMPLO 318J (93 mg), Clorometilfosfato de di-terc butilo (82 mg) y N,N-diisopropiletil-amina (0,12 ml) en 3 ml de acetonitrilo se calentó a 90°C en un sintetizador de microondas Biotage durante 3 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de dimetilsulfóxido y metanol, se purificó mediante HPLC, eluyendo con acetonitrilo 40-55% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua durante 40 minutos. El compuesto del título se obtuvo como sal de TFA. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,67 (t, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 5,77 (d, 2 H), 3,86 (dd, 4 H), 3,32-3,42 (m, 4 H), 3,27 (dd, 4 H), 2,99 (s, 4 H), 2,23 (s, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,63 (d, 2 H), 1,47 (t, 2 H), 1,20 - 1,33 (m, 2 H), 0,96 (s, 6 H).

EJEMPLO 398

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-{{4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il]-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}benzamida

EJEMPLO 398A

4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldehido

2-Bromo-6-hidroxibenzaldehido (2,0 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,86 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,575 g) se suspendieron en una mezcla disolvente de dimetoxietano (7 ml), etanol (2 ml) y una disolución acuosa de Na₂CO₃ 2 N (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió sobre agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se trituró con metanol y se filtró para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 398B

4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-carbaldehido

El EJEMPLO 398A (250 mg) y la sal de clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (310 mg) se disolvió en una mezcla disolvente de diclorometano (5 ml) una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (0,5 ml), seguido por adición de yoduro de tetrabutilamonio (79 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna instantánea con metanol/diclorometano 0-5% para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 398C

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-{{4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il]-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 398B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,67 -11,61 (m, 1H), 9,91 - 9,71 (m, 1H), 9,13 - 8,93 (m, 1H), 8,68 - 8,65 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,45 (s, 8H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,31 (d, 6H), 2,92 (s, 4H), 1,99 - 1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,36 - 1,18 (m, 2H).

EJEMPLO 399

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-{{[5-cloro-6-{{(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}metoxi}piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il}benzamida

EJEMPLO 399A

(R)-5-cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

El EJEMPLO 400B (278 mg) y 1,3-difluoropropan-2-ona (94 mg) se suspendieron en 1,2-dicloroetano (10 ml). Se añadió N,N-dimetilformamida (1,5 ml) gota a gota hasta que se formó una suspensión lechosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido por la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (424 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío. La

purificación mediante cromatografía en columna instantánea con metanol/diclorometano 2,5-5% proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 399B

5 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

10 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 399A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,37 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,92, (bs, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 400

15 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-((3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 400A

(R)-3-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

25 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo (R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 303B.

EJEMPLO 400B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridina-3-sulfonamida

30 El EJEMPLO 400A (480 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) seguido por la adición de cloruro de hidrógeno en disolución de dioxano (4 M, 2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 400C

(R)-5-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

40 Una mezcla de reacción del EJEMPLO 400B (353 mg), 1,1-difluoro-2-yodoetano (268 mg) and Na₂CO₃ (283 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 80°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna instantánea con metanol/diclorometano 2,5-3% proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 400D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-((3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

50 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 400C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,37 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,07 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,83 (m, 5H), 2,64 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 401

Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-cianociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 401A

2-(trans-4-(aminometil)ciclohexil)acetónitrilo

65 A una disolución de (trans-4-(cianometil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (500 mg) en diclorometano (5 ml) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (3 ml) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se concentró. El residuo se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 401B

4-((trans-4-cianociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 401A por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 401C

- 10 Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-cianociclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 318H y el EJEMPLO 401B. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,58 - 2,69 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,92 - 2,07 (m, 4H), 1,79 (d, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,34 - 1,55 (m, 4H), 0,97 - 1,12 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 402

- 20 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 402A

- 25 5-bromo-3-fluoro-2-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina

- 30 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 296C por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y 5-bromo-2,3-difluoropiridina por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 264A.

EJEMPLO 402B

- 35 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-icarbamato de terc-butilo. El EJEMPLO 402A (0,658 g), carbamato de terc-butilo (0,300 g), acetato de paladio(II)

- 40 (0,024 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,093 g) y carbonato de cesio (1,044 g) se combinaron en un vial de 20 ml con dioxano (10,7 ml). El vial se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 100°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente.

EJEMPLO 402C

cloruro de 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonilo

- 45 Con enfriamiento de hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,563 ml) durante 20 minutos a agua (9 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas para obtener una disolución que contenía SO₂. Por separado, el EJEMPLO 402B (0,295 g) se añadió a una mezcla de dioxano (3,2 ml) y HCl concentrado (8 ml) a 0 °C. La disolución se agitó durante 15 minutos, se trató con una disolución de nitrito de sodio (0,065 g) en agua (2 ml) gota a gota a 0°C y se agitó a 0 °C durante 3 horas. La disolución que contenía SO₂ se enfrió a 0°C, se trató secuencialmente con cloruro de cobre(I) (0,042 g) y la muestra diazotada, y se agitó durante 30 minutos. A continuación la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 5-10% en hexanos como eluyente.

EJEMPLO 402D

- 55 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

- 60 El EJEMPLO 402C (0,08 g) en isopropanol (2 ml) a 0°C se trató con hidróxido de amonio (1,70 ml) y se agitó durante toda la noche. la mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua, se filtró, se enjuagó con agua y se secó a vacío.

EJEMPLO 402E

- 65 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 402D por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,59 (d, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 403

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 403A

EJEMPLO 393C (0,263 g), 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,23 g), y carbonato de sodio (0,254 g) se combinaron en un vial de 20 ml con N,N-dimetilformamida (6 ml) y se agitó durante toda la noche a 70°C. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío, se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0-5% en diclorometano como eluyente, y se secó durante toda la noche en un horno de vacío a 80°C.

EJEMPLO 403B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 403A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 9,15 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,18 (tt, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,60 (td, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,93 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 404

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 404A

3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

A una disolución del EJEMPLO 296C (0,175 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,209 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (0,273 g) y la reacción se agitó durante 3 horas. A la suspensión espesa se añadió tetrahidrofurano (2 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml). La reacción se agitó durante 3 horas a 60°C y a continuación se vertió en diclorometano (50 ml) y una disolución acuosa de HCl 1 N (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (35 ml) y se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 10-100% de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos (caudal = 40 ml/min) dio el compuesto del título.

EJEMPLO 404B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 404A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, DMSO) δ 11,44 -11,17 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (dd, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,19 (d, 3H), 4,31 (d, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,02 - 1,74 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 405

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-({4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 405A

5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

Se añadió 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,3 g) a ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A esta disolución se añadió ácido nítrico (fumante, 6 ml) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se calentó a 50°C durante 3 horas.

Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió sobre hielo (200 g), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

5 EJEMPLO 405B

2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

10 Una mezcla del EJEMPLO 405A (1,69 g), pentacloruro de fósforo (2,03 g), y tricloruro de fosforilo (0,97 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió sobre, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:9 para proporcionar el compuesto del título.

15 EJEMPLO 405C

20 Una mezcla de hierro (1,5 g) y cloruro de amonio (2,38 g) en agua (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta suspensión se añadió EJEMPLO 405B en metanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. Se añadió más hierro (1,8 g) a la mezcla de reacción, y se agitó durante 3 horas más. El sólido de la mezcla de reacción se eliminó por filtración, y el filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:4 para proporcionar el compuesto del título.

25 EJEMPLO 405D

cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridina-3-sulfonilo

30 Con enfriamiento de hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4 ml) durante 20 minutos a agua (27 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas para obtener una disolución que contenía SO_2 . Por separado, Se añadió EJEMPLO 405C (1,14 g) en dioxano (5 ml) a HCl concentrado HCl (20 ml) a 0°C. La disolución se agitó durante 5 minutos. A esta suspensión/disolución se añadió nitrito de sodio (0,44 g) en agua (6 ml) gota a gota a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante 3 horas. A la disolución que contenía SO_2 se añadió cloruro de cobre(I) (0,115 g). Después, se añadió a la disolución el EJEMPLO 405C diazotado a 0°C. La disolución se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:20 para proporcionar el compuesto del título.

40 EJEMPLO 405E

6-cloro-5-(trifluorometil)piridina-3-sulfonamida

45 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 405D por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridina-3-sulfonilo en el EJEMPLO 305A.

EJEMPLO 405F

4-fluoro-4-((5-sulfamoil-3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

50 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 405E por el EJEMPLO 305A y el EJEMPLO 341A por (1,4-dioxan-2-il)metanol en el EJEMPLO 305B.

EJEMPLO 405G

55 6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina-3-sulfonamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 405F por el EJEMPLO 400A en el EJEMPLO 400B.

EJEMPLO 405H

60 6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina-3-sulfonamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 405G por el EJEMPLO 400B en el EJEMPLO 399A.

65

EJEMPLO 405I

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-((4-fluor o-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 405H por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,62 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,62 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,86, (bs, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,53 (m, 4H), 3,08 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,89 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 406

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amin o]fenil)sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-4-il)fenoxi]benzamida

EJEMPLO 406A

2-(2-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pir an-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E por el EJEMPLO 42C.

EJEMPLO 406B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amin o]fenil)sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-4-il)fenoxi]benzamida

Una mezcla del EJEMPLO 406A (57 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (27,7 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (6,61 mg), K₂CO₃ (0,2 ml) en dimetoxietano/etanol/agua (7:2:3) se calentó a 160°C durante 10 minutos en un sintetizador de microondas Biotage y se concentró. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido-metanol (1:1) y se purificó mediante HPLC, eluyendo con acetonitrilo 40% -65% en TFA al 0,1% en agua durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título como sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en diclorometano y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,87 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 5H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 - 1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 407

2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitr o-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 406B sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 - 7,13 (m, 5H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,61 - 6,67 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,84 - 2,02 (m, 3H), 1,63 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,20 - 1,33 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 408

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amin o]fenil)sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 406B sustituyendo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo por ácido 1H-pirazol-5-ilborónico. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,57 - 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 4H), 7,00 - 7,15 (m, 4H), 6,56 - 6,70 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 2,10 - 2,30 (m, 5H), 1,83 - 1,99 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 409

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 409A

(4,4-difluorociclohexil)metanol

Hidróxido de aluminio y litio (0,24 g) se añadió a dietil éter (15 ml), al que se añadió posteriormente gota a gota 4,4-difluorociclohexanecarboxilato de etilo (1,0 g) en dietil éter (2 ml), y la reacción se agitó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió a 0°C, seguido por la adición cuidadosa de agua (0,24 ml), disolución acuosa de NaOH 4N (0,24 ml), y más agua (0,72 ml). A continuación se añadieron Na₂SO₄ y dietil éter (40 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Tras la filtración a través de tierra de diatomeas y concentración, el compuesto del título se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 409B

5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 409A por (1,4-dioxan-2-il)metanol y el EJEMPLO 303A por el EJEMPLO 305A en el EJEMPLO 305B.

EJEMPLO 409C

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 409B por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,13 (s a, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,17 (v br m, 4H), 2,98 (v br s, 2H), 2,43 (v br m, 4H), 2,18 (br t, 2H), 2,05 (br m, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,8 (br m, 4H), 1,43 (t, 2H), 1,35 (br m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 410

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 277B por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 409B por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,29 (br d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,05 (v br s, 4H), 2,86 (v br s, 2H), 2,25 (v br s, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,03 (br m, 2H), 1,96 (br m, 1H), 1,85 (br m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 411

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4,4-difluorociclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C y el EJEMPLO 396C por el EJEMPLO 11A en el EJEMPLO 137. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,04 (v br m, 4H), 2,76 (s a, 2H), 2,20 (v br m, 4H), 2,13 (br t, 2H), 2,00 (br m, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (br m, 6H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (br m, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 412

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 412A

3-cloro-4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-clorobencenosulfonamida por 4-fluoro-3-nitrobenzenesulfonamida en el EJEMPLO 296D, salvo en que utilizó dimetilformamida en lugar de tetrahidrofurano.

5 EJEMPLO 412B

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 412A por el EJEMPLO 11A y el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 122C en el EJEMPLO 137. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,04 (br m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,20 (br m, 4H), 2,15 (br m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15 EJEMPLO 413

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonyl)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 412A por el EJEMPLO 11A y el EJEMPLO 277B por el EJEMPLO 122C en el EJEMPLO 137. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,33 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,06 (s a, 4H), 2,90 (v br s, 2H), 2,25 (v br s, 4H), 2,15 (br m, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

25 EJEMPLO 414

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

30 EJEMPLO 414A

4-(terc-butildimetilsililoxi)-6-fluoro-1H-indazol

35 6-Fluoro-1H-indazol-4-ol (0,91 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con 60% hidruro de sodio (0,251 g). Tras 10 minutos, se añadió terc-butildimetilclorosilano (0,992 g). La disolución se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título.

40 EJEMPLO 414B

4-(tert-butildimetilsililoxi)-6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol

45 El EJEMPLO 414A (1,32 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,215 g). Tras 10 minutos, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,03 g). La disolución se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para obtener los compuestos del título.

50 EJEMPLO 414C

6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-ol

55 Una mezcla del EJEMPLO 414B (1,8 g) y fluoruro de tetrabutilamonio 1 N (13,6 ml) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

60 EJEMPLO 414D

4-fluoro-2-(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414C por 2-metil-5-indolol 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 414E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414D por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 414F

ácido

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 414G

6-((trans-4-(tert-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-5-cloropiridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (trans-4-(tert-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol por (1,4-dioxan-2-il)metanol y el EJEMPLO 303A por el EJEMPLO 305A en el EJEMPLO 305B.

EJEMPLO 414H

N-(6-((trans-4-(tert-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-5-cloropiridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 414G por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 414I

N-((5-cloro-6-[(trans-4-hidroxyciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

El EJEMPLO 414H (0,22 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 N (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante un sistema Gilson Prep HPLC en fase inversa con una columna fenomenex prep (Luna, 5 m, C 18(2), 250 X 21,20 mm, 5 A) eluyendo con acetonitrilo 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% para obtener el compuesto del título. Se concentraron las fracciones que contenían producto, y el concentrado se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,19 (s a, 4H), 2,86 (s a, 2H), 2,19-2,34 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,75-1,86 (m, 6H), 1,42 (t, 2H), 1,08-1,18 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 415

N-((5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 415A

N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 415B

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimethylciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 415A por el EJEMPLO 414H en el EJEMPLO 414I. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,83 (dd, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,18 (s a, 4H), 2,84 (s a, 2H), 2,19 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,82-1,91 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 416

5-[(4-{4-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil]carbamoil]-3-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]fenil]piperazin-1-il)metil]-4-(4-clorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

EJEMPLO 416A

4-cloro-3-formil-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A N,N-dimetilformamida (3,87 ml) a 0°C, se añadió gota a gota POCl₃ (3,73 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación en un baño de hielo. Se añadió lentamente 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,98 g), como disolución en diclorometano (20 ml). Tras finalizar la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y acetato de sodio sólido, y se agitó durante 15 minutos, y a continuación se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron completamente con agua y salmuera, y se secaron con MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional.

EJEMPLO 416B

4-(4-clorofenil)-3-formil-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

EJEMPLO 416A (5,2 g), Ácido 4-clorofenilborónico (2,015 g) y acetato de paladio(II) (0,055 g) se combinaron en agua para obtener una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (4,41 g) y bromuro de tetrabutilamonio (1,979 g). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 3,5 horas. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se diluyó con 200-300 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó completamente con agua y salmuera, y se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10% en hexanos hasta acetato de etilo al 40% en hexanos.

EJEMPLO 416C

4-(4-clorofenil)-3-((4-(3-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 416B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el EJEMPLO 154C por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 416D

ácido

4-(4-((1-(tert-butoxicarbonil)-4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 416C por el EJEMPLO 38G en el EJEMPLO 38H.

EJEMPLO 416E

5-[(4-{4-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil]carbamoil]-3-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]fenil]piperazin-1-il)metil]-4-(4-clorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 416D por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,27 (m, 6H), 1,83 (m, 5H), 1,38 (s, 9H).

EJEMPLO 417

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 417A

N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonyl)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tet-rahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 416E por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 417B

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 417A por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 1,3-difluoropropan-2-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,52 (d, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,57 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,27 (m, 6H), 1,83 (m, 4H).

EJEMPLO 418

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 418A

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 337D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 418B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 418A por el EJEMPLO 414H en el EJEMPLO 414I. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,04-7,10 (m, 3H), 6,89 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,87 (dd, 1H), 3,70-3,78 (m, 4H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,21 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,18-2,33 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,75-1,86 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 419

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 419A

6-(benciloxi)-2,3-difluorobenzaldehído

Una mezcla de 2,3-difluoro-6-hidroxibenzaldehído (0,93 g), (bromometil)benceno (1,11 g) y carbonato de potasio (1,22 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se calentó a 70°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 419B

4-(benciloxi)-7-fluoro-1H-indazol

Una mezcla del EJEMPLO 419A (1,45 g), o-metilhidroxilamina, ácido clorhídrico (0,488 g) y carbonato de potasio (0,888 g) en dimetoxietano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó parcialmente. A esta disolución se añadió hidrato de hidrazina (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura

de reflujo (110 °C) durante toda la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para dar el compuesto del título.

5 EJEMPLO 419C

4-(benciloxi)-7-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 418B por el EJEMPLO 414A en el EJEMPLO 414B.
EJEMPLO 419D

15 7-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-ol

Una mezcla del EJEMPLO 419C (1,25 g) y paladio sobre carbono al 5% (0,35 g) en etanol (20 ml) se trató con un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El sólido se eliminó por filtración. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice para obtener el compuesto del título.

20 EJEMPLO 419E

4-fluoro-2-(7-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 419D por 2-metil-5-indolol y 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 419F

30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(7-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 419E por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

35 EJEMPLO 419G

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 419F por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 419H

40 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 419G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 414G por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 419I

45 N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

50 El EJEMPLO 419H (185 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (1,8 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los disolventes se eliminaron a vacío, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con hidróxido de sodio 1 M (1 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se purificó mediante un sistema Gilson Prep HPLC en fase inversa con una

55 columna Ffenomenex prep (Luna, 5 m, C18(2), 250 X 21,20 mm, 5 A) eluyendo con acetonitrilo 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%. Se concentraron las fracciones que contenían producto, y el concentrado se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,17 (d, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,18-2,23 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,70-1,86 (m, 6H), 1,42 (t, 2H), 1,05-1,15 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

60 EJEMPLO 420

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimeth-ilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

65

EJEMPLO 420A

N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(7-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 419G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 420B

N-((5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimeth-ilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[7-fluoro-1H-indazol-4-il]oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 420A por el EJEMPLO 419H en el EJEMPLO 419I. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,19 (s a, 4H), 2,93 (s a, 2H), 2,18-2,33 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,81-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 421

2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 421A

(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo

A una disolución de morfolin-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo (0,50 g) en diclorometano (5 ml) se añadió oxetan-3-one (0,20 g). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,735 g). Tras agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se inactivó con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (40 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de 0,5% a 5% de metanol/diclorometano durante 40 minutos (caudal = 40 ml/minuto) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 421B

(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 421A por el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 421C

3-nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)bencenosulfonamida

A una disolución del EJEMPLO 421B (5 ml) y diisopropiletilamina (1,24 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 3-nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)bencenosulfonamida (0,45 g). La reacción se agitó durante toda la noche, se concentró, se llevó a gel de sílice (Reveleris 80 g) y se eluyó con un gradiente de metanol/diclorometano 0,75% a 7,5% durante 40 minutos (caudal = 40 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 421D

2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 421C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,48 - 11,16 (m, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,73 - 6,58 (m, 1H), 6,25 - 6,10 (m, 3H), 4,53 (d, 2H), 4,45 (d, 2H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 1H), 3,63 - 3,51 (m, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,86 - 2,66 (m, 3H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,25 (d, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 422

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]-N-[[3-nitro-4-[[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 154E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 421C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 2H), 8,69 - 8,52 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,43 - 6,36 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,45 (td, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,62 - 3,49 (m, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (d, 3H), 2,52 (dd, 2H), 2,16 (d, 6H), 1,95 (s, 4H), 1,80 (s, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 423

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 423A

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 419G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 337D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 423B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 423A por el EJEMPLO 419H en el EJEMPLO 419I. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,66 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,79 (s a, 2H), 2,17-2,25 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,76-1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 424

N-([5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 424A

4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

4-(hidroximetil)ciclohexanona (800 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano (6,24 ml) a 0°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con metanol y agua. La mezcla resultante se concentró y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Los precipitados se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 424B

5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

El EJEMPLO 424A (970 mg) y 5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida (1,6 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se trataron con hidruro de sodio (1,8 g, 60%) a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se inactivó con agua. La mezcla resultante se neutralizó con una disolución diluida de HCl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase invertida, eluyendo con acetonitrilo 30% -45 % en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 424C

N-([5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

Una mezcla del EJEMPLO 424B (88 mg), EJEMPLO 414F (157 mg), 4-Dimetilaminopiridina (107 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (51 mg) en diclorometano (6 ml) se agitó durante toda la noche y se concentró. El residuo se disolvió en una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 8 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante un sistema HPLC en fase inversa Gilson HPLC, se eluyó con acetonitrilo 40% - 70% en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua durante 40 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. La capa de diclorometano se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró y secó para proporcionar el compuesto del título. RMN¹H (500 MHz, dimetil-sulfóxido-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,63 (s, 1H),

5,85 (d, 1H), 4,19 - 4,29 (m, 3H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 3H), 1,56 (d, 2H), 1,34 - 1,47 (m, 4H), 1,16 - 1,33 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO

425

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 425A

10 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-N-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 368H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 303B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

15 EJEMPLO 425B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 425A por el EJEMPLO 368I en el EJEMPLO 368J. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,36 (s, 1H), 9,13 (m, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,90 - 6,79 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,98 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,45 - 1,37 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

25 EJEMPLO 426

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida

30 EJEMPLO 426A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 368H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 426B

40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 426A por el EJEMPLO 368I en el EJEMPLO 368J. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,28 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,86 - 6,80 (m, 3H), 6,76 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,06 - 1,92 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 427

50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(trans-4-metoxicyclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 427A

55 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-metoxicyclohexil)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 368H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 345B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 427B

65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(trans-4-metoxicyclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 427A por el EJEMPLO 368I en el EJEMPLO 368J. RMN ¹H (500 MHz piridina-d₅) δ 12,33 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,83 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,19 (m, 6H), 3,01 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,18 (m, 2H), 1,03 - 0,90 (m, 8H).

EJEMPLO 428

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-fluoro tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 428A

2-(2-ciano-3-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (10,5 g), 2,6-difluorobenzonitrilo (17,17 g) y Cs₂CO₃ (22,12 g) en dimetil sulfóxido (150 ml) se calentó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El sólido se trituró con hexanos/acetato de etilo 7:3 (300 ml). El filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano 15%-25% para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 428B

2-(3-amino-1H-indazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla del EJEMPLO 428A (14,8 g), monohidrato de hidrazina (2,74 ml) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (18 ml) en dioxano (150 ml) se calentó a 90 °C durante toda la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano 80%-100% para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 428C

2-(3-amino-1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428B por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 428D

ácido 2-(3-amino-1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428C por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 428E

ácido

2-(3-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-1-(tert-butoxicarbonil)-1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Una mezcla del EJEMPLO 428D (0,4 g), dicarbonato de di-terc-butilo (0,492 g), trietilamina (2,0 ml) and 4-dimetilaminopiridina (0,042 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante toda la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró para obtener el compuesto del título que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 428F

3-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrofenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)-1H-indazole-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 337D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 428G

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[4-fluoro tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

5 El producto bruto del EJEMPLO 428F (0,10 g) se trató con 1:1 diclorometano/ácido trifluoroacético (10 ml). La reacción se agitó durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron, y el residuo se purificó mediante un sistema Gilson Prep HPLC en fase inversa con una columna fenomenex prep (Luna, 5 m, C18(2), 250 X 21,20 mm, 5 A) eluyendo con acetonitrilo 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%. Se concentraron las fracciones que contenían producto, y el concentrado se diluyó con diclorometano, se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,49 (d, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,17 (s a, 4H), 2,81 (s a, 2H), 2,17-2,25 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,77-1,87 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 429

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-fluorot etrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 429A

3-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-((4-fluorot etrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 429B

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-fluorot etrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil] sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 429A por el EJEMPLO 428F en el EJEMPLO 428G. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,82 (s a, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,81 (s a, 2H), 2,18-2,36 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,83-1,90 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 430

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-cl orofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 430A

3-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-4-(2-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il-sulfonilcarbamoil)-5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)fenoxi)-1H-indazole-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 326A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 430B

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-cl orofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-y1)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 430A por el EJEMPLO 428F en el EJEMPLO 428G. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,44 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (s a, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,70 (s a, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,91 (s a, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,08 (s a, 4H), 2,80 (s a, 2H), 2,16-2,30 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,81-1,90 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 431

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[t etrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 431A

3-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((t etrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428E por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 431B

10 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((t etrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil]benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 431A por el EJEMPLO 428F en el EJEMPLO 428G. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,77-6,90 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,67 (s a, 1H), 3,84-3,90 (m, 2H), 3,16 (s a, 4H), 2,79 (s a, 2H), 2,17-2,33 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,23-1,28 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 432

20 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-fluor o-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 432A

25 4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 A una disolución del EJEMPLO 341C (72 mg) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) se añadió oxetan-3-ona (14 mg) y MP-cianoborohidruro (2,38 mmol/g, 162 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la reacción se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se suspendió en éter y el producto se recogió por filtración.

EJEMPLO 432B

35 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-fluor o-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 432A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,31 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,07 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,37 (d, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,29 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 5H), 1,76 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 433

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-((4-[[4-fluorot etrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 433A

50 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazo l-4-iloxi)-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 296D por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 433B

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-((4-[[4-fluorot etrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 433A por el EJEMPLO 414H en el EJEMPLO 414I. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 7,61-7,62 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,29 (s a, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,81-6,83 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,77-3,781 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 2,81 (s a, 2H), 2,19-2,37 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,85-1,89 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

EJEMPLO 434

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 434A

(4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

A una suspensión bien agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,7 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78°C se añadió gota a gota metil litio 1,6 M (14,02 ml) en éter. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 1,2 horas y se vertió en una disolución acuosa fría de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x 100 ml) y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se llevó a un sistema de purificación Analogix, se eluyó con acetato de etilo 0-50% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 434B

4-(aminometil)-1-metilciclohexanol

El EJEMPLO 434A (1,3 g) en diclorometano (5 ml) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (2.1 ml) y unas pocas gotas de agua durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

EJEMPLO 434C

4-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El EJEMPLO 434B (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con trietilamina durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase invertida, eluyendo con CH₃CN 30%-50% en disolución de ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 434D

4-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El EJEMPLO 434B (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) se trató con TEA durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase invertida, eluyendo con CH₃CN 30%-50% en disolución de ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 434E

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1 G por el EJEMPLO 318H y el EJEMPLO 434C, respectivamente. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,56 - 8,63 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,23 (s, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 3H), 1,54 (d, 2H), 1,28 - 1,43 (m, 4H), 1,07 - 1,19 (m, 5H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 435

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 435A

3-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-4-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-2-(4-((trans-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrofenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 345B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 435B

2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 435A por el EJEMPLO 428F en el EJEMPLO 428G. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,76-6,90 (m, 4H), 6,49 (s, 1H), 5,67 (s a, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,77 (s a, 2H), 2,12-2,33 (m, 6H), 1,97-2,02 (m, 4H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,03-1,08 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 436

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

EJEMPLO 436A

4-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

El EJEMPLO 424A (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,2 g) en tetrahydrofurano (40 ml) se trataron con hidruro de sodio al (1,6 g) al 60% durante 3 días. La reacción se inactivó con agua. La mezcla resultante se neutralizó con una disolución diluida de HCl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase invertida, eluyendo con acetonitrilo 30% -50% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 436B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 436A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (m, 3H), 4,07 (d, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,31 (m, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,41 (m, 4H), 1,28 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 437

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 318H y el EJEMPLO 434D, respectivamente. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,31 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,14 - 6,23 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,27 - 3,32 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,46 - 1,60 (m, 5H), 1,33 - 1,44 (m, 4H), 1,19 - 1,30 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 438

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil]-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 438A

3-cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por el EJEMPLO 296C en el EJEMPLO 404A.

EJEMPLO 438B

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-il)oxi)-N-(3-cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 368H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 438A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 438C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-2-[[3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 438B por el EJEMPLO 368I en el EJEMPLO 368J. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,35 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,00 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,98 (m, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 439

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-[[3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]oxi]benzamida

EJEMPLO 439A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 368H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 369C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 439B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-[[3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il]oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 439A por el EJEMPLO 368I en el EJEMPLO 368J. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,25 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,94 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 3H), 6,82 - 6,75 (m, 4H), 6,49 (dd, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65 - 3,48 (m, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,94 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,43 - 0,36 (m, 4H).

EJEMPLO 440

2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ilmetoxi)fenil] sulfonil]benzamida

EJEMPLO 440A

1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8,8-dicarboxilato de dietilo

En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introdujo diisopropilamina (16 ml) y tetrahidrofurano (311 ml). La disolución se enfrió a -78 °C con una atmósfera de N₂ y se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 44.8 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y se añadió 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxilato de etilo (20 g) como disolución en tetrahidrofurano (ca. 10 ml). La mezcla se agitó a at -78 °C durante 1 hora y se añadió cloroformiato de etilo (9 ml) puro. Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos, la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH₄ y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de fase normal (Analogix, hexanos / acetato de etilo 0-65%).

EJEMPLO 440B

1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8,8-diildimetanol

A un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió el EJEMPLO 440A (26,6 g) y tetrahidrofurano (310 ml). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro de aluminio y litio (2M en tetrahidrofurano, 62 ml) mediante una jeringa. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se volvió a enfriar a 0 °C y se inactivó lentamente con 4,7 ml de agua, 4,7 ml de NaOH al 10% y 14 ml de agua. La mezcla se dejó agitar hasta que se formaron sales y a continuación se filtró a través de un embudo Buchner con gel de sílice Supelco 90. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de fase normal (Analogix, hexanos / acetato de etilo 0-80%).

EJEMPLO 440C

2,8,11-trioxa-dispiro[3.2.4]tridecano

5 A un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió el EJEMPLO 440B (13 g) y tetrahidrofurano (321 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C con una atmósfera de N₂ y se añadió n-butil litio (25,7 ml). Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una disolución de tetrahidrofurano en cloruro de tolueno-2-sulfonilo (12,25 g) mediante un embudo de adición. La reacción se dejó agitar durante toda la noche y gradualmente se calentó a temperatura ambiente. La reacción se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió n-butil litio (25,7 ml), a continuación se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH₄ y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron, las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de fase normal (Analogix, 0-20% acetona / hexanos).

15

EJEMPLO 440D

2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ona

20 A un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió el EJEMPLO 440C (11 g) en ácido acético al 80 % (200 ml). La reacción se calentó a 65°C y se agitó durante aproximadamente 4 horas. La mayoría del ácido acético y el agua se eliminaron. El filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de fase normal (Analogix, hexanos / acetato de etilo 0-65%).

EJEMPLO 440E

7-metileno-2-oxaspiro[3.5]nonano

30 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el yoduro de metiltrifenilfosfonio (4,33 g) en tetrahidrofurano (35,7 ml). La suspensión se enfrió a -15°C. Se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 4,28 ml) gota a gota y la reacción se agitó a -15 °C durante 40 minutos y el EJEMPLO 440D (1 g) se añadió como disolución en tetrahidrofurano (aprox. 5 ml). La reacción se agitó a -15 °C durante aproximadamente 15 minutos y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la reacción se completó y se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH₄ y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2 x) con dietil éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase normal (Analogix, hexanos / acetato de etilo 0-50%).

35

EJEMPLO 440F

2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ilmetanol

40 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió el EJEMPLO 440E (568 mg) y tetrahidrofurano (4,11 ml). 9-Borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 24,7 ml) se añadió, y la reacción se dejó agitar durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió etanol (11 ml) seguido por NaOH (5 M, 4,11 ml) y a continuación peróxido de hidrógeno (2,1 ml). La reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La mayoría del etanol y el tetrahidrofurano se eliminaron mediante evaporación rotatoria, y el material crudo se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotatoria. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de fase normal (Analogix, hexanos / acetato de etilo 0-70 %).

50

EJEMPLO 440G

4-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 440F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 264A.

EJEMPLO 440H

60 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida

60

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 440G por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (s, 1H) 8,00 - 8,11 (m, 1H) 7,73 (d, 1H) 7,41 - 7,54 (m, 2H) 7,36 (m, 3H) 7,07 (d, 2H) 6,65 (dd, 1H) 6,18 (d, 3H), 4,29 (s, 2H) 4,21 (s, 2H), 4,05 (d, 6H) 3,05 - 3,23 (m, 4H) 2,84 (s, 6H) 2,12 - 2,42 (m, 5H) 1,93 - 2,12 (m, 4H) 1,64 - 1,78 (m, 3H) 1,35 - 1,52 (m, 4H) 0,99 - 1,16 (m, 2H)

0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 441

- 5 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 441A

- 10 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxilato de etilo

A una disolución de 4-oxociclohexanecarboxilato de etilo (31,8 g) en tolueno (100 ml) se añadió etilenglicol (36,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,426 g). La mezcla bifásica se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluyó con agua (900 ml) y se extrajo con éter (900 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, el compuesto del título se obtuvo por concentración a alto vacío.

EJEMPLO 441B

- 20 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetanol

A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (8,19 g) en tetrahidrofurano (400 ml) se añadió lentamente gota a gota una disolución del EJEMPLO 441A (37,8 g) en tetrahidrofurano (75 ml). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua y se inactivó muy lentamente con agua (8 ml). A continuación, se añadieron secuencialmente hidróxido de sodio 4N (8 ml), éter (200 ml), agua (24 ml), éter (500 ml) y sulfato de sodio anhidro (250 g). La mezcla resultante se agitó rápidamente durante 2 horas y se concentró. El compuesto del título se aisló por concentración del filtrado.

EJEMPLO 441C

- 30 8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (8,86 g) en tetrahidrofurano (170 ml) se añadió una disolución del EJEMPLO 441B (30,52 g) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió bromuro de bencilo (24 ml). Tras agitar durante 72 horas, la reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml) y se diluyó con éter (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2 x 150 ml) con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice eluyendo con 0, 10, 15, 75 % de acetato de tilo en hexano (gradiente en etapas) para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 44 1 D

4-(benciloximetil)ciclohexanona

45 A una disolución del EJEMPLO 441C (43,02 g) en dioxano (500 ml) se añadió agua (125 ml) y ácido clorhídrico 2 M (90 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 18 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1500 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y éter (1000 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice eluyendo con 5, 15, 25, 50% de acetato de tilo en hexano (gradiente en etapas) para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 441E

trans-4-(benciloximetil)-1-metilciclohexanol

55 A 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (83,4 g) en tolueno (1100 ml) se añadió $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ 2,0 M (en hexanos) (95 ml) cuidadosamente para controlar el desprendimiento de metano y una pequeña exotermia. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 durante 75 minutos y a continuación se enfrió a -77° C. Una disolución del EJEMPLO 441D (14 g) en tolueno (15 ml) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -74 °C. A continuación se añadió metil litio (1,6M en dietil éter) (120 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de N_2 -77 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de HCl 1 N (1600 ml), enjuagando el matraz con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas acuosas combinadas se extrajeron con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía en 650 g de gel de sílice esférico usando 2,5 l de acetato de etilo/hexanos 80/20, a continuación 3,0 l de hexanos/acetato de etilo 75/25, y finalmente 4,0 L de hexanos/acetato de etilo 70/30 como eluyente para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 441F

trans-4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

5 El EJEMPLO 441E (12,6 g) y etanol (120 ml) se añadieron a Pd(OH)₂/C al 20% húmedo (1,260 g) en una botella presurizada SS de 500 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de 30 psi (207 kPa) de hidrógeno gaseoso. El desprendimiento de hidrógeno cesó a los 5 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón enjuagando con etanol. El filtrado se concentró y a continuación se destiló en azeótropo con tolueno (100 ml) para eliminar el etanol remanente. El concentrado se secó con alto vacío durante 40 minutos para
10 obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 441G

4-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 441F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 264A.

EJEMPLO 441H

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 441G por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,14 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,31 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 1,25 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 442

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 442A

(R)-2-(tosiloximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

40 A una disolución de (R)-2-(hidroximetil)morfoline-4-carboxilato de terc-butilo (1 g) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (1,604 ml) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonylo (1,097 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. La reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y salmuera (100 ml). La capa de salmuera se extrajo con cloruro de metileno (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15-65% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

45

EJEMPLO 442B

(R)-2-(azidometil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

50 Una disolución del EJEMPLO 442A (1,66 g, 4,47 mmol) y azida de sodio (0,581 g, 8,94 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se concentró a sequedad. El residuo se capturó en una disolución acuosa de carbonato de sodio al 5% y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

55

EJEMPLO 442C

(R)-2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

60 El compuesto del título se obtuvo por hidrogenación del EJEMPLO 442B (1 g) con 60 psi (414 kPa) de hidrógeno con paladio sobre carbono al 20% húmedo en metanol (50 ml) durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón y se concentró para obtener el producto.

EJEMPLO 442D

65

(S)-2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 442C por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el EJEMPLO 4A.

EJEMPLO 442E

5

(R)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 442D por el EJEMPLO 369A en el EJEMPLO 369B.

10 EJEMPLO 442F

(S)-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 442E por el EJEMPLO 369B en el EJEMPLO 369C.

15

EJEMPLO 442G

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

20

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 442F por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (500MHz, piridina-d₅) δ 9,28 (d, 1H), 8,93 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,84, (bs, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 (d 1H), 3,85 (m, 2H), 3,61-3,47 (m, 3H), 3,12 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,70 (d, 1H), 2,25 (dt, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,21 (d, 1H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H), 0,42 (m, 4H).

25

EJEMPLO 443

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-((5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

30

EJEMPLO 443A

1,5,8-trioxadispiro[2.2.2.4]dodecano

35

Una disolución en dimetil sulfóxido (40 ml) de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (6,25 g) se añadió gota a gota a una disolución de yoduro de trimetilsulfonio (8,8 g) y t-butoxido de potasio (4,5 g) en dimetil sulfóxido (50 ml). La mezcla

40

se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se vertió sobre hielo-agua y se extrajo con dietil éter (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, y se filtraron. La concentración del filtrado proporcionó el producto bruto.

EJEMPLO 443B

45

(8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metanol

Una disolución de fluorohidrato de piridina (4 g) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota a una disolución del EJEMPLO 443A (1,7 g) en diclorometano (20 ml) en un frasco de polietileno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de hielo-agua y Na₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2x 300 ml). Después de lavar con agua y salmuera, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado proporcionó el producto bruto.

50

EJEMPLO 443C

55

5-cloro-6-((8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

A una disolución del EJEMPLO 443B (500 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió NaH (65% en aceite mineral, 252 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió 5,6-dicloropiridina-3-sulfonamida (0,6 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Tras la filtración y evaporación del disolvente, el residuo se cargó en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo 30% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

60

65

EJEMPLO 443D

5-cloro-6-((1-fluoro-4-oxociclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

- 5 A una disolución del EJEMPLO 443C (1,6 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (1,2 g) en acetona (10 ml) se añadió agua (2 ml) y la mezcla se agitó en un reactor de microondas Biotage Initiator a 100°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO₃, agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄, y se filtró. La concentración del filtrado proporcionó el producto bruto.

10 EJEMPLO 443E

5-cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

- 15 A una disolución del EJEMPLO 443D (1,2 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota una disolución de bromuro de metil-magnesio (5 ml, 3,0 M en éter) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción solidificó. Se añadió más cantidad de tetrahidrofurano (10 ml) y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se disolvió en dimetil sulfóxido/metanol (20 ml, 1:1) y se llevaron a un HPLC (condiciones del HPLC: Gilson, C18 (100A) 250 x 121,2 mm (10 micrómetros), condiciones: acetonitrilo 20-45% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%).
- 20

EJEMPLO 443F

- 25 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]benzamida

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 443E por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,09 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,16 (m, 5H), 2,25 (m, 6H), 1,85 (m, 5H), 1,49 (m, 7H), 1,14 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 444

- 35 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]benzamida

EJEMPLO 444A

- 40 5-cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título también se generó en el EJEMPLO 443E.

EJEMPLO 444B

- 45 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]benzamida

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 444A por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 3H), 7,07 (d, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,11 (m, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,99 (m, 6H), 1,69 (m, 6H), 1,44 (m, 5H), 1,12 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 445

- 55 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]benzamida

EJEMPLO 445A

- 60 1,4-dioxaspiro[4.5]decane-8-carboxilato de etilo

- 65 A una disolución de 4-oxociclohexanecarboxilato de etilo (31,8 g) en tolueno (100 ml) se añadió etilenglicol (36,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,426 g). La mezcla bifásica se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluyó con agua (900 ml) y se extrajo con éter (900 ml). La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El compuesto del título se obtuvo por concentración del filtrado a alto vacío.

EJEMPLO 445B

1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ilmetanol

5 A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (8,19 g) en tetrahidrofurano (400 ml) se añadió lentamente gota a gota una disolución del EJEMPLO 445A (37,8 g) en tetrahidrofurano (75 ml). A continuación, la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua y se inactivó muy lentamente con agua (8 ml). A continuación, se añadieron secuencialmente hidróxido de sodio 4N (8 ml), éter (200 ml), agua (24 ml), éter (500 ml) y sulfato de sodio anhidro (250 g). La mezcla resultante se agitó rápidamente durante 2 horas y se concentró. El compuesto del título se aisló por concentración del filtrado.

EJEMPLO 445C

8-(benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

15 A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite) (8,86 g) en tetrahidrofurano (170 ml) se añadió una disolución del EJEMPLO 445B (30,52 g) en tetrahidrofurano (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió bromuro de bencilo (24 ml). Tras agitar durante 72 horas, la reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml) y se diluyó con éter (500 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2 x 150 ml) con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice eluyendo con 0, 10, 15, 75 % de acetato de tilo en hexano (gradiente en etapas) para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 445D

4-(benciloximetil)ciclohexanona

25 A una disolución del EJEMPLO 445C (43,02 g) en dioxano (500 ml) se añadió agua (125 ml) y ácido clorhídrico 2 M (90 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 18 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1500 ml), disolución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y éter (1000 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en gel de sílice eluyendo con 5, 15, 25, 50% de acetato de tilo en hexano (gradiente en etapas) para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 445E

trans-4-(benciloximetil)-1-metilciclohexanol

35 A 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (83,4 g) en tolueno (1100 ml) se añadió trimetil aluminio 2,0 M (en hexanos) (95 ml) cuidadosamente para controlar el desprendimiento de metano y una pequeña exotermia. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante 75 minutos y a continuación se enfrió a -77° C. Una disolución del EJEMPLO 445D (14 g) en tolueno (15 ml) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -74 °C. A continuación se añadió metil litio (1,6M en dietil éter) (120 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de N₂ a -77 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa de HCl 1 N (1600 ml), enjuagando el matraz con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas acuosas combinadas se extrajeron con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El concentrado se sometió a cromatografía en 650 g de gel de sílice esférico usando 2,5 l de acetato de etilo/hexanos 80/20, a continuación 3,0 l de hexanos/acetato de etilo 75/25, y finalmente 4,0 l de hexanos/acetato de etilo 70/30 como eluyente para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 445F

trans-4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

50 El EJEMPLO 445A (12,6 g) y etanol (120 ml) se añadieron a Pd(OH)₂/C al 20%, húmedo (1,260 g) en una botella presurizada SS de 500 ml. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una presión de 30 psi (207 kPa) de hidrógeno gaseoso. El desprendimiento de hidrógeno cesó a los 5 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nilón enjuagando con etanol. El filtrado se concentró y a continuación se destilló en azeótropo con tolueno (100 ml) para eliminar el etanol remanente. El concentrado se secó con alto vacío durante 40 minutos para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 445G

5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 303A por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y el EJEMPLO 445F por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 305A.

EJEMPLO 445H

3-(bis(tert-butoxicarbonil)amino)-4-(2-(5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonilcarbamoil)-5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)fenoxi)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

5 Este EJEMPLO se preparó sustituyendo el EJEMPLO 428E por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 445G por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 445I

10 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 445H por el EJEMPLO 428F en el EJEMPLO 428G. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,88 (s a, 1H), 4,21-4,25 (m, 3H), 3,13 (s, 4H), 2,82 (s a, 2H), 2,16-2,32 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,36-1,42 (m, 4H), 1,14-1,23 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 446

N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-[(3-cloro-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 446A

2-(3-amino-2-metilfenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-amino-2-metilfenol por 2-metil-5-indolol y 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo en el EJEMPLO 3A.

EJEMPLO 446B

35 2-(1-acetil-1H-indazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla del EJEMPLO 446A (1,0 g), ácido acético (0,734 ml), y acetato de potasio (0,428 g) en tolueno (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió al matraz nitrito de isoamilo (1,03 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 446C

45 El EJEMPLO 446B (5,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml). A esta disolución se añadió LiOH monohidrato (0,73 g en 25 ml de agua) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con una disolución acuosa de HCl al 5% (5 ml). El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 3:7 para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 446D

2-(3-cloro-1H-indazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

55 Una mezcla del EJEMPLO 446C (0,91 g) y Cs₂CO₃ (1,04 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (0,467 g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 3:7 para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 446E

2-(3-cloro-1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 446D por el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3G.

EJEMPLO 446F

ácido 2-(3-cloro-1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 446E por el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 446G

ácido

10 2-(1-(terc-butoxicarbonil)-3-cloro-1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 446F por el EJEMPLO 428D en el EJEMPLO 428E.

EJEMPLO 446H

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 446G por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 445G por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 446I

N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-2-((3-cloro-1H-indazol-4-il)oxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 446H por el EJEMPLO 428F en el EJEMPLO 428G. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,31 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,07-7,16 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,24-4,26 (m, 3H), 2,25 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,73-1,80 (m, 4H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,36-1,54 (m, 4H), 1,17-1,25 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 447

2-((6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 447A

(4-etil-4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de bencilo

40 A una suspensión bien agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de bencilo (1 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78°C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio 1 M (11,48 ml) en éter. Tras finalizar la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas y a continuación se calentó a 0°C, y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. La reacción se inactivó con una disolución acuosa fría de NH₄Cl. Los precipitados se eliminaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se llevó a un sistema de purificación Analogix, y se eluyó con acetato de etilo 0-50% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 447B

4-(aminometil)-1-etilciclohexanol

50 Una mezcla del EJEMPLO 447A (500 mg) y 10% Pd/C (100 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 3 horas. El material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 447C

4-((cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 El EJEMPLO 447B (270 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (417 mg) en tetrahidrofurano se trataron con trietilamina (0,8 ml) durante toda la noche. La reacción se inactivó con agua. La mezcla resultante se neutralizó con una disolución diluida de HCl, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase invertida, eluyendo con acetonitrilo 40% - 55% en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua para proporcionar el compuesto del título.

65

EJEMPLO 447D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-
etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el
EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 318H y el EJEMPLO 447C, respectivamente. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ
11,31 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (d, 1H),
10 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,15 - 6,22 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,28 - 3,32 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (s, 4H),
2,17 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,47 - 1,62 (m, 5H), 1,29 - 1,46 (m, 6H), 1,13 - 1,24 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,81 (t, 3H).

EJEMPLO 448

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-(
15 [[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)fenil]sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 448A

(S)-3-nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)bencenosulfonamida

20 Se introdujeron en un matraz de fondo redondo el EJEMPLO 442E (1,012 g), metanol anhidro (15 ml) y ácido acético
(2,75 ml). Se añadió oxetan-3-ona (0,461 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A
continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0,603 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda
25 la noche. La mezcla se concentró y el residuo se capturó en una disolución acuosa de Na₂CO₃ al 5% (15 ml). La
mezcla se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con
metanol de 5% al 10% en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 448B

30 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-(
[[2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)fenil]sulfonyl]benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 448A por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el
EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (500MHz, piridina-d₅) δ 9,28 (d, 1H), 8,92 (t, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,05
(d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,82, (bs, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,55 (d 1H), 4,63
(m, 4H), 3,95 (m, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,70 (dt, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,82 (s, 2H),
2,72 (d, 1H), 2,48 (d, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,96 (dd, 1H), 1,85 (t, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 449

40 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([5-nitro-6-(
(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 449A

45 ácido 6-amino-5-nitropiridina-3-sulfónico

50 Ácido 6-aminopiridina-3-sulfónico (20 g) en H₂SO₄ concentrado (80 ml) se calentó a 50 °C hasta que se disolvió
completamente. A esta disolución se añadió HNO₃ fumante gota a gota durante 20 minutos. La velocidad de adición se
mantuvo lo suficientemente lenta para que la temperatura externa no superara los 55 °C. Tras finalizar la adición, la
mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se vertió en
150 g de hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora más. Todo al matraz se enfrió a 0 °C, y se mantuvo a 0 °C durante
otras 2 horas. El sólido se recogió por filtración. EL sólido se lavó con agua/etanol 1:1 frío (20 ml), seguido por dietil éter
(10 ml). El sólido se secó en un horno a vacío durante toda la noche para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 449B

ácido 6-hidroxi-5-nitropiridina-3-sulfónico

60 El EJEMPLO 449A (4,0 g) en HCl concentrado HCl (37%, 12 ml) y agua (50 ml) se trató con nitrito de sodio (1,19 g) en
agua (8 ml) gota a gota a 0 °C. Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. A
continuación, se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h. El agua se eliminó por destilación para obtener un
residuo casi seco. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución de agua/etanol 1:1 (20
ml). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C, y se mantuvo a 0 °C durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración
65 para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 449C

cloruro de 6-cloro-5-nitropiridina-3-sulfonilo

- 5 Una mezcla del EJEMPLO 449B (2,6 g), PCl_5 (5,91 g), y POCl_3 (10 ml) se calentó a 120 °C durante 4 horas. La suspensión inicial se convirtió en una disolución trasparente. El exceso de POCl_3 se eliminó por destilación. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el residuo se vertió en 50 g de hielo triturado. El sólido se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para obtener el producto bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 449D

6-cloro-5-nitropiridina-3-sulfonamida

- 15 El EJEMPLO 449C en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a -10 °C. A esta disolución se añadió h de amonio concentrado (0,82 ml) gota a gota. La disolución se agitó a -10 °C durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 449E

- 25 5-nitro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 449D por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida and (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por el EJEMPLO 337C en el EJEMPLO 337D.

- 30 EJEMPLO 449F

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]piridin-3-il)sulfonil)benzamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 449E por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E en el EJEMPLO 110F. RMN^1H (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,35-7,37 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,13 (s a, 4H), 2,84 (s a, 2H), 2,7-2,34 (m, 6H), 1,91-1,99 (m, 3H), 1,57-1,60 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,23-1,29 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 40 EJEMPLO 450
- 45 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3.5]non-7-il)metil]amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 450A

7-(azidometil)-2-oxaspiro[3.5]nonano

- 50 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo el EJEMPLO 440F (350 mg) en tetrahidrofurano (75,0 ml) para obtener una disolución incolora. La disolución se enfrió a 0 °C, trifenílfosfina (2,94 g), azodicarboxilato de diisopropilo (2,18 ml) y fosforazidato de difenilo (2,32 ml) se añadieron, y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mayor parte del tetrahidrofurano se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de fase normal (Analogix, hexanos / acetato de etilo 0-20%).

- 55 EJEMPLO 450B

2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ilmethanamina

- 60 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujo paladio sobre carbono al 10% (58,7 mg). el matraz se purgó con N_2 y el EJEMPLO 450A (400 mg) se añadió como disolución en metanol (10,5 ml). A continuación, el matraz se purgó varias veces con H_2 (mediante un globo) y se calentó a 45 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró mediante evaporación rotatoria. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 65

EJEMPLO 450C

4-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 450B por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1G. En este caso, el producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de fase normal (Analogix, 0,4 -4% diclorometano / metanol).

EJEMPLO 450D

- 10 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 450C por el EJEMPLO 1G y el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,55 - 8,65 (m, 2H) 7,85 (dd, 1H) 7,75 (d, 1H) 7,30 - 7,47 (m, 4H) 7,18 (d, 1H) 7,06 (d, 2H) 6,65 (dd, 1H) 6,18 (s, 3H), 4,29 (s, 2H) 4,19 (s, 6H) 3,21 - 3,29 (m, 4H) 3,03 - 3,16 (m, 4H) 2,66 - 2,83 (m, 6H) 2,11 - 2,33 (m, 6H) 1,91 - 2,09 (m, 4H) 1,54 - 1,73 (m, 3H) 1,31 - 1,45 (m, 4H) 0,89 - 1,04 (m, 8H).

EJEMPLO 451

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

EJEMPLO 451A

trans-4-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

- 30 A una suspensión de trans-4-(aminometil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo HCl (1,0 g) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,83 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió diisopropiletamina (1,98 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio (50 ml), salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se extrajo con diclorometano (50 ml), se filtró y se secó obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 451B

4-((trans-4-aminociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 40 Al EJEMPLO 451A (1,0 g) se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 1,7 ml). El material se disolvió lentamente y a continuación el producto precipitó de la disolución. Tras agitar durante 2 horas, la reacción se concentró; el sólido se lavó con dietil éter (10 ml) y se secó para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 451C

4-((trans-4-morfolinociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 50 A una disolución del EJEMPLO 451B (0,85 g) y diisopropiletamina (2,03 ml) en N,N-dimetilformamida (7 ml) se añadió bis(2-bromoetil)éter (0,54 g) como disolución en N,N-dimetilformamida (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 70°C durante toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 120g) eluyendo con un gradiente de 0,75% a 7,5% durante 30 minutos (caudal = 80 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 451D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

- 60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 451C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,71 (s, 1H), 8,52 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,06 (d, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,75 (s, 6H), 2,21 (s, 6H), 1,97 (s, 6H), 1,61 (s, 2H), 1,40 (s, 6H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 452

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 452A

Cis-4-metil-4-morfolinociclohexilcarbamato de terc-butilo

Una disolución de cis-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1,5 g), bis(2-bromoetil)éter (1,06 ml) y trietilamina (2.4 ml) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se calentó a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. La reacción se enfrió, se añadió a Na₂CO₃ 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice con 175 g de gel de sílice esférico usando CHCl₃/metanol/NH₄OH concentrado 98/2/0,5 proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 452B

Cis-4-morfolinociclohexanamina, Ácido clorhídrico

El EJEMPLO 452A (600 mg) se suspendió en 20 ml de HCl 4 N en dioxano durante 15 minutos. Se añadió diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas más. La reacción se concentró a alto vacío para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 452C

4-(cis-4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 452B por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 452D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 452C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,32 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 5H), 3,15 - 3,07 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,45 (d, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,16 (dd, 5H), 1,99 (s, 2H), 1,83 (dd, 2H), 1,67 - 1,54 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 453

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

EJEMPLO 453A

5-bromo-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 445F por (1,4-dioxan-2-il)metanol en el EJEMPLO 305B.

EJEMPLO 453B

5-ciano-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridina-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 453A por el EJEMPLO 305B en el EJEMPLO 305C.

EJEMPLO 453C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl]-2-(6-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 414F por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 453B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H.

EJEMPLO 453D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 453C por el EJEMPLO 414H en el EJEMPLO 414I. RMN¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,25-4,27 (m, 3H), 3,15 (s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,19-2,24 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 2H), 1,39-1,42 (m, 4H), 1,21-1,24 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 454

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-((metoximetil)ciclohexil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 454A

(4,4-dietoxiciclohexil)metanol

4, 4-dietoxiciclohexanecarboxilato de etilo (6,67 g) sintetizado de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (Eur J Org Chem, 2008, 5, 895) en tetrahidrofurano (60 ml) se trató con hidruro de aluminio y litio 2 M en tetrahidrofurano (14,5 ml) a 0°C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml) lentamente para inactivar la reacción. Los precipitados se eliminaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 454B

1,1-dietoxi-4-(metoximetil)ciclohexano

EJEMPLO 454A (665 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se trató con NaH (394 mg) durante 30 minutos y a continuación se añadió lentamente CH₃I (0,267 ml). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche y la reacción se inactivó con una pocas gotas de agua. La mezcla se concentró y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, y se eluyó con acetato de etilo 0-15% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 454C

4-(metoximetil)ciclohexanona

El EJEMPLO 454B (2,2 g) en una mezcla de agua (3 ml) y ácido acético (12 ml) se calentó a 65°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se mezcló con agua y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se secó con Na₂CO₃, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 454D

4-(metoximetil)ciclohexanoecarbonitrilo

A una disolución fría (-10°C) del EJEMPLO 454C (1,18 g) e isocianuro de toluenosulfonyl (2,268 g) en dimetoxietano (3 ml) y etanol absoluto (0,1 ml) se añadió en porciones terc-butóxido de potasio (2,235 g). La mezcla de reacción continuó con agitación manteniendo la temperatura por debajo de 5°C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se calentó a 35°C durante 30 minutos y a continuación temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua-salmuera, se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se purificó mediante cromatografía instantánea, se eluyó con acetato de etilo al 5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 454E

(4-(metoximetil)ciclohexil)metanamina

A una disolución del EJEMPLO 454D (460 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió hidruro de aluminio y litio 2 M en tetrahidrofurano (2,252 ml) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora y se enfrió. Se añadió hidróxido de sodio (2 ml de una disolución 2 M) y agua (5 ml). El sólido se eliminó por filtración y se lavó con éter. El filtrado se concentró. El residuo se mezcló con diclorometano (50 ml) y la mezcla resultante se secó con Na₂CO₃, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 454F

4-((4-(metoximetil)ciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 El EJEMPLO 454E (450 mg) y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (693 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en una mezcla de acetonitrilo, metanol y agua. Los precipitados se recogieron, se lavaron con agua y se secaron para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 454G

- 10 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-(metoximetil)ciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 110F sustituyendo el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 1G por el EJEMPLO 318H y el EJEMPLO 454F, respectivamente. RMN¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,02 - 7,10 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,16 - 6,22 (m, 3H), 3,24 - 3,39 (m, 2H), 3,22 (d, 3H), 3,12 (d, 5H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,70 - 1,87 (m, 3H), 1,35 - 1,65 (m, 6H), 0,86 - 1,06 (m, 8H).

EJEMPLO 455

2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino)fenil]sulfonyl]benzamida

EJEMPLO 455A

(R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 3-oxetanona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 455B

(R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina

- 35 A una disolución del EJEMPLO 455A (0,7 g) en diclorometano (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,2 ml). La reacción se agitó durante 4 horas y se concentró. El concentrado se llevó a una columna de intercambio iónico (columna Bond Elut Plexa de Varian) que anteriormente se había lavado con metanol/CH₂Cl₂ 1:1. El ácido trifluoroacético se lavó completamente con metanol/CH₂Cl₂ 1:1. A continuación, se eluyó con NH₃ 7 N en metanol para obtener el compuesto del título.

EJEMPLO 455C

(R)-3-nitro-4-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilamino)bencenosulfonamida

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 455B por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

EJEMPLO 455D

- 50 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino)fenil]sulfonyl]benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 455C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51 - 7,27 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,25 - 6,11 (m, 3H), 4,58 (d, 2H), 4,49 (d, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,79 - 3,59 (m, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (d, 5H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,78 (dd, 1H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 456

2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino)fenil]sulfonyl]benzamida

65

EJEMPLO 456A

(S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y 3-oxetanona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 456B

- 10 (S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 456A por el EJEMPLO 455A en el EJEMPLO 455B.

EJEMPLO 456C

- 15 (S)-3-nitro-4-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 456B por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 41A.

- 20 EJEMPLO 456D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonyl]benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 456C por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 1H. RMN¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 - 11,15 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,73 - 6,58 (m, 1H), 6,25 - 6,11 (m, 3H), 4,59 (t, 2H), 4,49 (dd, 2H), 4,39 - 4,25 (m, 1H), 3,79 - 3,59 (m, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,91 - 2,61 (m, 5H), 2,42 (s, 2H), 2,32 - 2,09 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,88 - 1,65 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).
- 30

EJEMPLO 457

- 35 N-[4-({2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil]-2-nitrofenil]morfolino-4-carboxamida

EJEMPLO 457A

- 40 morfolino-4-carboxamida

Una disolución de cloruro de morfolino-4-carbonilo (2,0 g) en metanol (10 ml) y NH₃ 7 N en metanol (5 ml) se agitó a 45 °C durante toda la noche. La mezcla se concentró, y el sólido se secó a vacío.

EJEMPLO 457B

- 45 N-(2-nitro-4-sulfamoilfenil)morfolino-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 457A por el EJEMPLO 296C en el EJEMPLO 296D.

- 50 EJEMPLO 457C

N-(4-(N-(2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenil)morfolino-4-carboxamida

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 457B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (500MHz, piridina-d₅) δ 10,45 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,80 (bs, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

- 60 EJEMPLO 458

N-[4-({2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil]-2-nitrofenil]-4-cianopiperidina-1-carboxamida

- 65

EJEMPLO 458A

4-cianopiperidina-1-carboxamida

5 Un matraz de fondo redondo que contiene fosgeno (20% en peso en tolueno, 3,16 ml) y diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de hielo. Una disolución de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,393 ml) y piperidina-4-carbonitrilo (0,441 g) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y 2 ml de N

10 NH₃ 7 N en metanol. La mezcla se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla se concentró, y el sólido residual se mezcló con salmuera (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8x25 ml). La disolución orgánica se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol de 5-10% en CH₂Cl₂.

EJEMPLO 458B

15 4-ciano-N-(2-nitro-4-sulfamoilfenil)piperidina-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 458A por el EJEMPLO 296C en el EJEMPLO 296D.

EJEMPLO 458C

N-(4-(N-(2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenil)-4-cianopiperidina-1-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el EJEMPLO 318H por el EJEMPLO 110E y el EJEMPLO 458B por el EJEMPLO 1G en el EJEMPLO 110F. RMN¹H (500MHz, piridina-d₅) δ 10,50 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,80, (bs, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,53 (d 1H), 3,82 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, donde el compuesto se seleccionado entre: .

- 5 N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 10 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 5-[(4-{4-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)carbamoil]-3-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]fenil}piperazin-1-il)metil]-4-(4-clorofenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo;
 15 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 20 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil}sulfonil]benzamida;
 25 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-[(4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil}sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(7-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-[(4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 30 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(trans-4-metoxicyclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 40 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-((5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 45 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]-N-((4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 50 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 2-[(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[trans-4-metoxicyclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 55 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 60 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-ciclopropil-morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-4-il)oxi]benzamida;
 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-(2-oxaspiro[3.5]non-7-il)metoxi]fenil}sulfonil]benzamida;
 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 65 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-

{{{(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida;
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)meth-oxi]piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 5 2-[[{(3-amino-1H-indazol-4-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-[(3-cloro-1H-indazol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 10 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[{(cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-(((2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metil)amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 15 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaspiro[3.5]non-7-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 20 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[cis-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-((4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indazol-4-il)oxi]benzamida;
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-((4-(metoximetil)ciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 25 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[3R]-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[3S]-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 30 N-4-({2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil]morfolina-4-carboxamida; y
 N-4-({2-[[{(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil]-4-cyanopiperidina-1-carboxamida.

35 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 y un excipiente.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo terapéuticamente aceptable para su uso en un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide originada en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente.

45 4. El compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo terapéuticamente aceptable, y un agente terapéutico adicional, o más de un agente terapéutico adicional, para su uso en un método para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello de útero, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide originada en los linfocitos T o en los linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de pulmón microcítico o cáncer de bazo en un paciente.