

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 294**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10721246 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2435432**

54 Título: **Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento de cáncer y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias**

30 Prioridad:

26.05.2009 US 181203 P

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

22.09.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRUNCKO, MILAN;
DING, HONG;
DOHERTY, GEORGE;
ELMORE, STEVEN;
HASVOLD, LISA;
HEXAMER, LAURA;
KUNZER, AARON R.;
SONG, XIAOHONG;
SOUERS, ANDREW J.;
SULLIVAN, GERARD;
TAO, ZHI-FU;
WANG, GARY T.;
WANG, LE;
WANG, XILU;
WENDT, MICHAEL;
MANTEI, ROBERT y
HANSEN, TODD M.**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 546 294 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 de cáncer y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Esta invención atañe a compuestos que inhiben la actividad de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, a composiciones que contienen los compuestos y procedimientos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas están asociadas a una serie de enfermedades. Hay por lo tanto una necesidad existente en la técnica terapéutica de compuestos que inhiban la actividad de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

15

[0003] La sobreexpresión de proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos cánceres y trastornos del sistema inmunitario.

20

[0004] Se describe la implicación de las proteínas Bcl-2 en cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico, cáncer de bazo y similares en los documentos de propiedad común PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593 y PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/024636.

25

[0005] Se describe la implicación de las proteínas Bcl-2 en enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias 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. Se da a conocer la implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos de propiedad común nº de serie 60/988.479. Se da a conocer la implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo de trasplante de médula ósea en la solicitud de patente de Estados Unidos de propiedad común nº de serie 11/941.196.

30

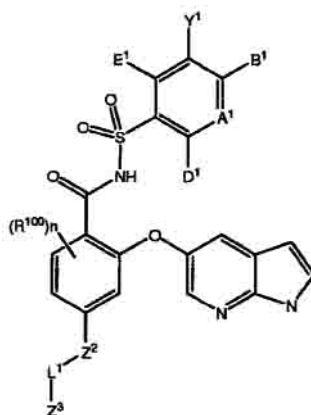
[0006] El documento US 2007/0015787 da a conocer compuestos de sulfonamida que inhiben la actividad de miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas.

35

SUMARIO DE LA INVENCION

40

[0007] Por lo tanto, una realización de esta invención atañe a compuestos o sales terapéuticamente aceptables que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, teniendo los compuestos la fórmula (II)



45

(II),

o a una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, en la que

R¹⁰⁰ es R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R¹⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂,
50 NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷,

NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;

n es 0, 1, 2 o 3;

5 A¹ es N o C(A²);

A² es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹,

10 NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

B¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹COOR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹,

15 NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

D¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹,

20 NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

E¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂,

25 NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹COJOR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂NC(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; e

30 Y¹ es H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, C(O)R¹⁷, C(O)OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ o NHSO₂R¹⁷; o

E¹ e Y¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², B¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹,

35 NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR¹⁴; o

40 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹,

45 NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; o

A² y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

50 D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente de H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl,

55 Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; o

A² y D¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y

B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente de H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹,

60 NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNHOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

65 R^{1A} es cicloalquilo, cicloalqueno o cicloalquino;

R² es fenilo que está no condensado o condensado con R^{2A}; R^{2A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^3 es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{3A} ; R^{3A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{4A} ;
- 5 R^{4A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R^6 , $NC(R^{6B})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$,
- 10 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I independientemente seleccionados;
 R^6 es espiralquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
 R^{6B} y R^{6B} son alquilo independientemente seleccionado;
- 15 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
 R^8 es fenilo que está no condensado o condensado con R^{8A} ; R^{8A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^9 es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{9A} ; R^{9A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R^{10} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{10A} ;
 R^{10A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$,
- 25 $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSOR^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I independientemente seleccionados;
 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
- 30 R^{13} es fenilo que está no condensado o condensado con R^{13A} ; R^{13A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{14} es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{14A} ; R^{14A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{15} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{15A} ; R^{15A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
 R^{18} es fenilo que está no condensado o condensado con R^{18A} ; R^{18A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R^{19} es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{19A} ; R^{19A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{20} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{20A} ;
- 45 R^{20A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SOR^2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$,
- 50 $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I independientemente seleccionados;
 R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
- R^{23} es fenilo que está no condensado o condensado con R^{23A} ; R^{23A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R^{24} es heteroareno que está no condensado o condensado con R^{24A} ; R^{24A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{25} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{25A} ;
- 60 R^{25A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 Z^2 es R^{28} , R^{29} o R^{30} ;
 L^1 es R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$, $C(N)NHR^{37}$;
- 65 R^{28} es fenileno que está no condensado o condensado con R^{28A} ; R^{28A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{29} es heteroarileno que está no condensado o condensado con R^{29A} ; R^{29A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁰ es cicloalqueno, cicloalqueno, heterocicloalqueno o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{30A}; R^{30A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 R³⁷ es un enlace o R^{37A};

R^{37A} es alqueno, alqueno o alqueno, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, S(O)R^{37B}, SO₂R^{37B}, C(O)R^{37B}, CO(O)R^{37B}, OC(O)R^{37B}, OC(O)OR^{37B}, NH₂, NHR^{37B}, N(R^{37B})₂, NHC(O)R^{37B}, NR^{37B}C(O)R^{37B}, NHS(O)₂R^{37B}, NR^{37B}S(O)₂R^{37B}, NHC(O)OR^{37B}, NR^{37B}C(O)OR^{37B}, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{37B}, NHC(O)N(R^{37B})₂, NR^{37B}C(O)NHR^{37B}, NR^{37B}C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR^{37B}, C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{37B}, C(O)NHSO₂R^{37B}, C(O)NR^{37B}SO₂R^{37B}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{37B}, SO₂N(R^{37B})₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR^{37B}, C(N)N(R^{37B})₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I independientemente seleccionados;

R^{37B} es alquilo, alqueno, alqueno o R^{37C};

R^{37C} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

15 Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;

R³⁸ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{38A}; R^{38A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁹ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{39A}; R^{39A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

20 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{40A};

R^{40A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

en los que los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ conjuntamente, Y¹ y B¹ conjuntamente, A² y B¹ conjuntamente, A² y D¹ conjuntamente, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴,

25 R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R¹⁸, R^{18A}, R¹⁹, R^{19A}, R²⁰, R^{20A}, R²³, R^{23A}, R²⁴, R^{24A}, R²⁵, R^{25A}, R²⁶, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o

adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 de R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂,

30 C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^{57A} es espiralquilo o heteroespiralquilo;

R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;

35 R⁵⁸ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{58A}; R^{58A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵⁹ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{59A}; R^{59A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{60A};

R^{60A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶¹ es alquilo, alqueno o alqueno, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂,

45 NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;

R⁶³ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{63A}; R^{63A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

50 R⁶⁴ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{64A}; R^{64A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{65A};

55 R^{65A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁶ es alquilo, alqueno o alqueno, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, CO(O)R⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷,

60 C(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷, SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R⁶⁷ es alquilo, alqueno, alqueno, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno;

65 en los que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁷ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 de R⁶⁸, OR⁶⁸, SR⁶⁸, S(O)R⁶⁸, SO₂R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, CO(O)R⁶⁸, OC(O)R⁶⁸, OC(O)OR⁶⁸, NH₂,

NHR⁶⁸, N(R⁶⁸)₂, NHC(O)R⁶⁸, NR⁶⁸C(O)R⁶⁸, NHS(O)₂R⁶⁸, NR⁶⁸S(O)₂R⁶⁸, NHC(O)OR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)OR⁶⁸, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁸, NHC(O)N(R⁶⁸)₂, NR⁶⁸C(O)NHR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁸, C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁸, C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I

5 independientemente seleccionados;

R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;

R⁶⁹ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{69A}; R^{69A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10 R⁷⁰ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{70A}; R^{70A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{71A};

R^{71A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15 R⁷² es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, CO(O)R⁷³, OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³, NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

20 R⁷³ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y

en los que los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 de NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados.

25

[0008] Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II), que son

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

30 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

40 trans-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}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({2-naftilsulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-

55 [(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil}benzamida;

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}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

60 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-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-

65 trifluoropropil)amino]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-

- nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 *N*-[(3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil)benzamida;
 30 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{(4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)benzamida;
 trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 5-[(4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida;
N-[(5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-5-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 *N*-[(4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoksi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 *N*-[(3-cloro-4-{[2-(2-metoxietoksi)etil]sulfonil]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-[(2-metoxietoksi)etil]sulfonil)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 *N*-[(5-bromo-6-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-

- dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-morfolin-4-
 5 ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-*N*-{[4-[(4-bis(ciclopropilmetil)amino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(morfolin-3-ilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-etinil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-
 25 il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 3-{[4-[(4-[(4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino]sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil]morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-(morfolin-3-ilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-
 45 il]amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(5-ciano-6-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)oxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-isopropil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 *N*-{(3-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-(diciclopropilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 65 ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{(5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

- il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmorfolin-3-il)metoxi]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-3-il]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(5-ciano-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{(4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil]amino]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1*S*,3*R*)-3-morfolin-4-ilciclo-pentil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1*R*,3*S*)-3-morfolin-4-ilciclo-pentil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(morfolin-2-ilmetil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1-*cis*-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilazetid-3-il)amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-ilazetid-3-il)amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-*N*-{(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-*N*-{(cis-4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
 40 *cis*-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-(ciclopropilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-[(4-[(4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino]sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil]-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[4-(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperazin-1-il)ciclohexil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3*R*)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3*S*)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-(2-metoxietil)morfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-{[4-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmorfolin-3-il]metil}amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(4-ciclobutilomorfolin-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-{[4-tetrahidrofuran-3-ilmorfolin-3-il]metil}amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[1-(2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[1-(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(4-metoxibenzil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-{[3-(trifluorometoxi)bencil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[3-(metoxibenzil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(4-difluorometoxi)bencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[1-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-*N*-[(4-{[4-(acetilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(3*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(3*S*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(3*S*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(3*R*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-ilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(4-hidroxi)bencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(3-hidroxi)bencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(3-difluorometoxi)bencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(cis-3-morfolin-4-ilciclopentil]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(4-(metilsulfonil)amino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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]metoxi}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[4-fluoro-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[4-fluoro-1-tetrahidrofuran-3-ilpiperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-ilpirrolidin-3-il]metil}amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[4-(4-hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[3-(dimetilamino)propoxi]bencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletoksi)bencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(*E*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{[(*Z*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N*-[(4-{[1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

- il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(1*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-dihidroxibiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi}-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(1*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-5,6-dihidroxibiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi}-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[(3-oxociclohexil)metoxi]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(3*R*)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 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-ilpirrolidin-3-il]metil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-*N*-{5-cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metoxil]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-1[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 cis-*N*-{5-cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metoxil]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-ilpirrolidin-3-il]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-[2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-(cianometil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 ácido 2-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil]amino]metil]morfolin-4-il]acético;
 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-(4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{5-(metilsulfonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil]piperazino-1-carboxilato de etilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 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]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{4-[(1-*terc*-butilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(1-(cianometil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 *N*-{5-cloro-6-[(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil]amino]piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-

- 3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilamino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-((1-*tert*-butilpiperidin-4-il)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)-
 15 3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[[4-(fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 *N*-{[5-cloro-6-[[2(*S*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[[2(*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[[2(*R*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 *N*-{[5-cloro-6-[[2(*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-fluoro-6-[[4-(fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 *N*-{[5-cloro-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[6-[[4-(fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 *N*-{[5-cloro-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((3*R*)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((3*R*)-1-(*N,N*-dimetilglicil)pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[[1-(oxetan-3-il)azetidion-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[[1-(cianometil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((2(*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[[2(*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 *N*-{[5-cloro-6-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[[3(*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((3*R*)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il)amino]-
 55 3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il]metil]-4-metoxipiperidin-1-il]-*N*-{[5-cloro-6-[[4-(fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il]metil]-4-metoxipiperidin-1-il]-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-
 65 (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-

- piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-[4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[5-cloro-6-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]-*N*-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-({4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)benzamida;
N-[5-cloro-6-[[3(*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)etoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[trans-4-cianociclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({5-ciano-6-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-(3-furilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[5-cloro-6-[[3(*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 *N*-[5-cloro-6-[[3(*R*)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[5-cloro-6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 *N*-({3-cloro-4-[4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[3-ciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 *N*-({3-cloro-4-[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({5-cloro-6-[2-(tetrahydrofuran-2-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-metilpiperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[3-(ciclopropilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[5-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[5-fluoro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[3-cloro-4-[[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[3-cloro-4-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil]metil]piperidin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[6-[[trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 *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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[3-ciano-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[6-[[trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[6-[[cis-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-

- (trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({3-ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino}propil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-cloro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({3-ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino}propil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 *N*-[(3-cloro-4-[(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({3-ciclopropil(oxetan-3-il)amino}propil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metoxi)fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 *N*-[(5-cloro-6-[(2*S*)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-*N*-{[3-cloro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-{{[4-({4-4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil}sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]metil}morfolino-4-carboxilato de metilo;
 2-{{[4-({4-4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil}sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]metil}-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({3-ciclopropil(ciclopropil)amino}propil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({(trans-4-hidroxiciclohexil)metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[(2*R*)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[(2*S*)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 *N*-{[5-cloro-6-({4-ciclopropil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 *N*-({3-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-{{[2-cloro-4-([4-4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil}sulfamoil]fenil)amino]metil}-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 65 (2*S*)-2-[[3-cloro-5-([4-4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-

- 5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)oxi]metil}-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
N-[(5-cloro-6-[[4-(ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-[[3-cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)amino]metil]-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 5 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 *N*-[(5-cloro-6-[[1*R*,2*R*,4*R*,5*R*]-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[2-cianoetil](ciclopropil)amino]ciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoksi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[1*R*,2*S*,4*R*,5*R*]-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3,3-difluoropirrolidin-1-
 25 il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[2,2-difluorociclopropil]amino]ciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-(2-oxaespiro[3.5]non-7-
 35 ilmetoksi)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoksi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-
 45 dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3-ciano-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoksi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)morfolin-2-
 55 il]metil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[[3-cloro-4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoksi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[2-cianoetil](ciclopropil)amino]-1-
 fluorociclohexil)metoksi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[5-nitro-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[(2-oxaespiro[3.5]non-7-ilmetil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-ciano-4-metilciclohexil)metil]amino]-
 65 3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-[[3-

- (tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-5-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 *N*-(4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)morfolino-4-carboxamida;
 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]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{5-cloro-6-[[1-(1,3-thiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino}-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; y sales terapéuticamente aceptables de las mismas.
- 20 **[0009]** Otra realización atañe al compuesto 4-(4-[[2-(4'-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [0010]** Otra realización atañe al compuesto trans-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 **[0011]** Otra realización atañe al compuesto cis-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 **[0012]** Otra realización atañe al compuesto trans-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 **[0013]** Otra realización atañe al compuesto 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[4-(fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 **[0014]** Otra realización atañe al compuesto 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [0015]** Otra realización atañe al compuesto 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 **[0016]** Otra realización atañe al compuesto *N*-{5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 **[0017]** Otra realización atañe al compuesto *N*-{5-bromo-6-[[1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 **[0018]** Otra realización atañe al compuesto 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[3*R*]-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 **[0019]** Otra realización atañe al compuesto 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[3-[[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- [0020]** Otra realización atañe al compuesto 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65

- [0021]** Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II) que son 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 **[0022]** Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II) que son *N*-([5-cloro-6-([1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 **[0023]** Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II) que son 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 **[0024]** Otra realización atañe al compuesto 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 **[0025]** Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II) que son 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirrolidin-3-il]metil)amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-metilmorfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II) que son 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-il]metil)amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(1,4-dioxan-2-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; *N*-([5-bromo-6-([1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; *N*-([4-([4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirrolidin-3-il]metil)amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-metilmorfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; *N*-([5-cloro-6-([1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; *N*-([5-cloro-6-([1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-([cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil)amino]-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2*H*-piran-4-il]metil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 **[0026]** Otra realización atañe al compuesto *N*-([5-cloro-6-([1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 **[0027]** Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II) que son *N*-([4-([4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 65 **[0028]** Otra realización atañe al compuesto 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o

a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0029] Otra realización atañe a una composición para tratar cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II).

[0030] Otra realización atañe a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (II) para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.

[0031] Otra realización atañe a una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (II) y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0032] Los restos variables de la presente memoria se representan por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden representarse específicamente.

[0033] Ha de entenderse que se mantienen las valencias apropiadas para todos los restos y combinaciones de los mismos, que los restos monovalentes que tienen más de un átomo se trazan de izquierda a derecha y que están fijados a través de sus extremos izquierdos, y que los restos divalentes se trazan también de izquierda a derecha.

[0034] Ha de entenderse también que una realización específica de un resto variable de la presente memoria puede ser igual o diferente que otra realización específica que tenga el mismo identificador. El término "alqueniilo", como se usa en la presente memoria, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueniilo C_x-C_y" significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que contiene de x a y átomos de carbono. El término "alqueniilo C₃-C₆" significa un grupo alqueniilo que contiene 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero sin limitación, buta-2,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

[0035] El término "alquileno" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquileno C_x-C_y" significa un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero sin limitación, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

[0036] El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, significa una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo C_x-C_y" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

[0037] El término "alquilenilo" significa un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alquilenilo C_x-C_y" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilenilo C₂-C₆" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero sin limitación, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-. El término "alquinilo", como se usa en la presente memoria, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10

átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término “alquinilo C_x-C_y” significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, “alquinilo C₃-C₆” significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo 5 incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

[0038] El término “alquinileno”, como se usa en la presente memoria, significa un radical divalente derivado de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

10

[0039] El término “arilo”, como se usa en la presente memoria, significa fenilo.

[0040] El término “resto cíclico”, como se usa en la presente memoria, significa benceno, fenilo, fenileno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalquileno, cicloalqueno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquinilo, cicloalquinileno, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo y espiralquilo.

[0041] El término “cicloalquileno” o “cicloalquilo” o “cicloalcano”, como se usa en la presente memoria, significa un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico o de puente. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, 0 heteroátomos y 0 dobles enlaces. Los ejemplos de sistemas de anillo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El anillo monocíclico puede contener uno o dos puentes alquileo, consistente cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, ligando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. Los ejemplos representativos de dichos sistemas de anillo cicloalquilo de puente incluyen, pero sin limitación, 25 biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[4.2.1]nonano, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano) y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). El cicloalquilo monocíclico y de puente puede estar fijado al resto molecular original a través de cualquier átomo sustituible contenido en el sistema de anillo.

[0042] El término “cicloalquenileno” o “cicloalquenilo” o “cicloalqueno”, como se usa en la presente memoria, significa un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o de puente. El cicloalquenilo monocíclico tiene de 4 a 10 átomos de carbono y 0 heteroátomos. Los sistemas de anillo de 4 miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillo de 5 o 6 miembros tienen uno o dos dobles enlaces, los sistemas de anillo de 7 u 8 miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces y los sistemas de anillo de 9 o 10 miembros tienen uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces. Los 35 ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El anillo cicloalquenilo monocíclico puede contener 1 o 2 puentes alquileo, consistente cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, ligando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo de puente incluyen, pero sin limitación, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidropentaleno. El cicloalquenilo 40 monocíclico y de puente puede estar fijado al resto molecular original a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas de anillo.

[0043] El término “cicloalquino” o “cicloalquinilo” o “cicloalquinileno”, como se usa en la presente memoria, significa un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o de puente. El cicloalquinilo monocíclico tiene 8 o más 45 átomos de carbono, 0 heteroátomos y uno o más triples enlaces. El anillo cicloalquinilo monocíclico puede contener uno o dos puentes alquileo, consistentes cada uno en 1, 2 o 3 átomos de carbono, ligando cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. El cicloalquinilo monocíclico y de puente puede estar fijado al resto molecular original a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas de anillo.

[0044] El término “heteroareno” o “heteroarilo” o “heteroarileno”, como se usa en la presente memoria, significa un anillo aromático de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de carbono y uno o más de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre independientemente seleccionado. Los heteroarenos de esta invención están conectados a través de cualquier átomo adyacente en el anillo, a condición de que se mantengan las valencias apropiadas. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, furanilo (incluyendo, pero sin 55 limitación, furan-2-ilo), imidazolilo (incluyendo, pero sin limitación, 1H-imidazol-1-ilo), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo (p.ej. piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo (incluyendo, pero sin limitación, tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazolilo y triazinilo.

[0045] El término “heterocicloalcano” o “heterocicloalquilo” o “heterocicloalquileno”, como se usa en la presente memoria, significa un anillo monocíclico o de puente de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo consistente en O, N, y S y 0 dobles enlaces. Los heterocicloalcanos monocíclicos y de puente están conectados con el resto molecular original a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los anillos. Los heteroátomos 65 de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalcano incluyen,

pero sin limitación, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, oxetanilo, piperazinilo, imidazolidinilo, azetidina, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, ditiolanilo, ditianilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxadiazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolidinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo y tritiano.

5 **[0046]** El término "heterocicloalqueno" o "heterocicloalquenilo" o "heterocicloalquenileno", como se usa en la presente memoria, significa anillo monocíclico o de puente de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado del grupo consistente en O, N, y S y uno o más dobles enlaces. El heterocicloalqueno monocíclico o de puente está conectado al resto molecular original a través de cualquier átomo
10 de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos representativos de grupos heterocicloalqueno incluyen, pero sin limitación, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, imidazolinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, piranilo, pirazolinilo, pirrolinilo, tiadiazolinilo, tiazolinilo y tiopiranilo.

15 **[0047]** El término "fenilo", como se usa en la presente memoria, significa un radical monovalente formado mediante la retirada un átomo de hidrógeno del benceno.

[0048] El término "fenileno", como se usa en la presente memoria, significa un radical divalente formado
20 mediante la retirada de un átomo de hidrógeno del fenilo.

[0049] El término "espiroalquilo", como se usa en la presente memoria, significa alquileo ambos de cuyos extremos están fijados al mismo átomo de carbono y se ejemplifica por espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄, espiroalquilo C₅, espiroalquilo C₆, espiroalquilo C₇, espiroalquilo C₈, espiroalquilo C₉ y similares.

25 **[0050]** El término "espiroheteroalquilo", como se usa en la presente memoria, significa espiroalquilo que tiene uno o más restos CH₂ reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y 1 o 2 restos CH no reemplazados o reemplazados por N.

30 **[0051]** El término "espiroheteroalquenilo", como se usa en la presente memoria, significa espiroalquenilo que tiene 1 o 2 restos CH₂ reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y 1 o 2 restos CH no reemplazados o reemplazados por N, y también significa espiroalquenilo que tiene uno o dos restos CH₂ no reemplazados o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH independientemente seleccionados y 1 o 2 restos CH reemplazados por N.

35 **[0052]** El término "espiroalquilo C₂-C₅", como se usa en la presente memoria, significa espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄ y espiroalquilo C₅.

[0053] El término "espiroalquilo C₂", como se usa en la presente memoria, significa et-1,2-ileno, ambos de
40 cuyos extremos reemplazan a átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

[0054] El término "espiroalquilo C₃", como se usa en la presente memoria, significa prop-1,3-ileno, ambos de cuyos extremos reemplazan a átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

45 **[0055]** El término "espiroalquilo C₄", como se usa en la presente memoria, significa but-1,4-ileno, ambos de cuyos extremos reemplazan a átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

[0056] El término "espiroalquilo C₅", como se usa en la presente memoria, significa pent-1,5-ileno, ambos de cuyos extremos reemplazan a átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

50 **[0057]** El término "espiroalquilo C₆", como se usa en la presente memoria, significa hex-1,6-ileno, ambos de cuyos extremos reemplazan a átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

[0058] El término "grupo protector de NH", como se usa en la presente memoria, significa
55 tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoílo, *terc*-amiloxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloílo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofeniltio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, *N,N*-dimetilaminometileno,
60 bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxociclohexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2*H*-1,3-dioxol-4-il-metileno, trimetilsililo, trietilsililo y trifenilsililo.

65 **[0059]** El término "grupo protector de C(O)OH", como se usa en la presente memoria, 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, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirano, 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, 5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltioetilo, feniltiommetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butilmtoxifenilsililo.

10 **[0060]** El término "grupo protector de OH o SH", como se usa en la presente memoria, significa benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, 1,1-dimetilpropoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, isobutiloxycarbonilo, difenilmetoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxycarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxycarbonilo, 2-furfuriloxycarbonilo, 15 1-adamantiloxycarbonilo, viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxycarbonilo, 8-quinoliloxycarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, *terc*-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-20 toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilsililo y *terc*-butilmtoxifenilsililo.

Compuestos

25 **[0061]** Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en configuración E o Z, en los que el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble 30 enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno, determinado por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención pueden existir también como una mezcla de isómeros "E" y "Z". Se designa que los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo están en configuración cis o trans. Además, la invención contempla los diversos isómeros y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un sistema de anillo de adamantano. Se designa que dos sustituyentes alrededor de un 35 anillo sencillo en un sistema de anillo de adamantano están en configuración relativa Z o E. Para ejemplos, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2758-2760.

[0062] Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en configuración R o S, en que los términos "R" y "S" son como se definen por las recomendaciones de la IUPAC 1974 40 para la sección E, Estereoquímica fundamental, *Pure Appl. Chem.* (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con iguales cantidades de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de configuración frente a la otra se les asigna la configuración presente en la cantidad mayor, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85-90 %, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95-99 %, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente un 99 %. 45 Por consiguiente, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Compuestos enriquecidos en o marcados con isótopos

50 **[0063]** Los compuestos de la invención pueden existir en formas marcada o enriquecida isotópicamente que contienen uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico más abundantemente encontrado en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero sin limitación, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl e ¹²⁵I. Los compuestos que contienen otros isótopos 55 de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

[0064] En otra realización, los compuestos marcados isotópicamente contienen isótopos de deuterio (²H), tritio (³H) o ¹⁴C. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención pueden prepararse mediante procedimientos generales bien conocidos por los expertos en la materia. Dichos compuestos marcados 60 isotópicamente pueden prepararse convenientemente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los ejemplos dados a conocer en la presente memoria y en los esquemas, sustituyendo un reactivo no marcado por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. En algunos casos, los compuestos pueden tratarse con reactivos marcados isotópicamente para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo puede intercambiarse deuterio por hidrógeno mediante la acción de un ácido deutérico tal como D₂SO₄/D₂O. Además de lo 65 anterior, se dan a conocer procedimientos e intermedios relevantes, por ejemplo, en Lizondo, *J et al.*, *Drug Fut.*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J *et al.*, *J. Med. Chem.*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B *et al.* *og. Lett.*, 5(7), 963

(2003); las publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; las patentes de EE.UU. nº 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las publicaciones de patente de EE.UU. nº 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416 y 20090082471.

5

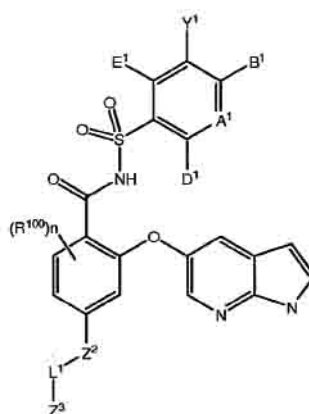
[0065] Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden usarse como patrones para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-2 en ensayos de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han usado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y la ruta metabólica del compuesto original no marcado isotópicamente (Blake *et al.* J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros y eficaces, debido a que el compuesto activo *in vivo* administrado al paciente, o debido a que los metabolitos producidos a partir del compuesto original, prueben ser tóxicos o carcinogénicos (Foster *et al.*, "Advances in Drug Research" vol. 14, pág. 2-36, Academic Press, Londres, 1985; Kato *et al.*, J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10): 927-932 (1995); Kushner *et al.*, Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999)).

[0066] Además, pueden usarse fármacos que contienen isótopos no radiactivos, tales como fármacos deuterados llamados "fármacos pesados", para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-2. Aumentar la cantidad de un isótopo presente en un compuesto anterior por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen desde aproximadamente 0,5, 1, 2, 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 hasta aproximadamente 100 % en moles. Se ha efectuado el reemplazo de hasta aproximadamente un 15 % de los átomos normales por un isótopo pesado y se ha mantenido durante un periodo de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con efectos adversos observados mínimos (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 *et al.*, Am. J. Physiol. 1961201: 357). Se ha encontrado que el reemplazo agudo del orden de hasta 15-23 % en fluidos humanos por deuterio no causa toxicidad (Blagojevic N *et al.* en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pág. 125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

30

[0067] El marcaje con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas tales como pKa y liposolubilidad. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula farmacológica si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Aunque algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con un isótopo estable son diferentes de aquellas de la no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción importante: debido a la masa aumentada del isótopo pesado, cualquier enlace que implique el isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo a un sitio de metabolismo o transformación enzimática ralentizará dichas reacciones, alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia respecto del compuesto no isotópico.

40



(II)

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹, Z², L¹ y Z³ son como se describen en la presente memoria para la fórmula (II); n es 0, 1, 2 o 3 y R¹⁰⁰ es como se describe en el sumario de la invención.

45

[0068] En una realización de la fórmula (II), n es 0 o 1. En otra realización de la fórmula (II), n es 0.

[0069] En una realización de la fórmula (II), A¹ es N. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²). En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²) y A² es H, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²) y

50

A² es H.

- [0070]** En una realización de la fórmula (II), B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²) A² es H y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es R¹. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N y B¹ es R¹.
- 10 **[0071]** En una realización de la fórmula (II), D¹ es H o Cl. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H B¹ es R¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es R¹ y D¹ es H.
- 15 **[0072]** En una realización de la fórmula (II), E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²) A² es H, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es Cl, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H.
- 20 **[0073]** En una realización de la fórmula (II), Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es CN. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es CF₃. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es SR¹⁷. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es OR¹⁷. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ es R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquínilo. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquínilo. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con 3 F. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquínilo. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con 3 F.
- 30 **[0074]** En una realización de la fórmula (II), A¹ es N o C(A²) y A² es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N o C(A²), A² es H y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N o C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N o C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es N o C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂.
- 35 **[0075]** En una realización de la fórmula (II), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (II), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²); A², E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H e Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (II), A¹ es C(A²); A², E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H e Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno.
- 40 **[0076]** En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ o R⁵. En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴. En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁵. En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, cicloalquénilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquénilo. En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo. En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo.
- 45 **[0077]** En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo está sustituido con R⁵⁷ o N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo de ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴, R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo. En otra
- 50 **[0077]**
- 55
- 60
- 65

realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴, R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo de ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰, R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo es morfolinilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo de ciclohexilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo de ciclohexilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶². En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo de ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es cicloalquilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo de cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo de ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es ciclopropilo.

[0078] En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo de heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo de piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷; R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹, R⁶⁰ es heterocicloalquilo y R⁶¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴, R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo de piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷; R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo es tetrahidropiranilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴, R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo de piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷; R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo de heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo de piperidinilo o piperizinilo está sustituido con C(O)OR⁵⁷; R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo.

[0079] En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido. En una realización de la fórmula (II), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁷, OR⁷, OH, CN o F. En otra realización de la fórmula (II), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo, que está sustituido con R⁷, OR⁷, NHR⁷ o N(R⁷)₂.

[0080] En una realización de la fórmula (II), R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R⁷ es R⁸ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R⁷ es R⁹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R⁷ es R¹⁰ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R⁷ es R¹¹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

[0081] En una realización de la fórmula (II), R⁸ es fenilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

[0082] En una realización de la fórmula (II), R⁹ es heteroarilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R⁹ es furanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R⁹ es furanilo que está no sustituido.

[0083] En una realización de la fórmula (II), R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, dioxanilo, oxetanilo, piperidinilo o pirrolidinilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es tetrahidropiranilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es morfolinilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo o biciclo[2.2.1]heptanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está condensado con R^{10A} y R^{10A} es heteroareno. En otra realización de la fórmula (II), R¹⁰ es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo.

[0084] En una realización de la fórmula (II), R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹¹ es metilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente

memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹¹ es alquilo que está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (II), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹², OR¹² o CF₃. En otra realización de la fórmula (II), R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹², R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo. En otra realización de la fórmula (II), R¹¹ es alquilo que está sustituido con CF₃. En otra realización de la fórmula (II), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹², R¹² es R¹⁴ y R¹⁴ es heteroarilo.

[0085] En una realización de la fórmula (II),

n es 0;

- 10 A¹ es N o C(A²);
 A² es H, F, Br, I o Cl;
 B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Br, I o Cl;
 D¹ es H, F, Br, I o Cl;
 E¹ es H e
- 15 Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂; o
 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, heteroarilo o heterocicloalqueno y
 A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H;
 R¹ es R⁴ o R⁵;
 R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 20 R⁵ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹, OR⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, CN, OH, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
 R⁸ es fenilo;
 R⁹ es heteroarilo;
- 25 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{10A}, R^{10A} es heteroarilo;
 R¹¹ es alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹², OR¹² o CF₃ independientemente seleccionados;
 R¹² es R¹⁴ o R¹⁶;
- 30 R¹⁴ es heteroarilo;
 R¹⁶ es alquilo;
 R¹⁷ es R²¹;
 R²¹ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R²², F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
- 35 R²² es R²⁵;
 R²⁵ es heterocicloalquilo;
 Z² es R³⁰;
 L¹ es un R³⁷;
 R³⁰ es heterocicloalqueno;
- 40 R³⁷ es R^{37A};
 R^{37A} es alqueno;
 Z³ es R³⁸ o R⁴⁰;
 R³⁸ es fenilo;
 R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalqueno;
- 45 en los que los restos cíclicos representados por Y¹ y B¹ conjuntamente, R⁴, R⁸, R¹⁰, R²⁵, R³⁰, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 de R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, OH, CN, (O), F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R^{57A} es espiroalquilo o espiroheteroalquilo;
- 50 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁶⁰ o R⁶¹;
 R⁵⁸ es fenilo;
 R⁶⁰ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁶², OR⁶², N(R⁶²)₂, C(O)OH, CN, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
- 55 R⁶² es R⁶⁵ o R⁶⁶;
 R⁶⁵ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R⁶⁶ es alquilo que está no sustituido o sustituido con OR⁶⁷;
 R⁶⁷ es alquilo;
 en los que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸ y R⁶⁰ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 de
- 60 R⁶⁸, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R⁶⁸ es R⁷¹ o R⁷²;
 R⁷¹ es heterocicloalquilo y
 R⁷² es alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o dos F.

65 **[0086]** Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (II), que son

- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-((4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 10 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil]amino)fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil]amino)fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-(2-naftilsulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-N-((4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida;
- 30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 40 cis-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 trans-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N-[[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 cis-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}benzamida;
- 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil}benzamida;
- 5 trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5-([4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil}-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida;
- 10 *N*-{[5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 *N*-{[3-cloro-5-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N*-{[4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 *N*-{[2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoksi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N*-{[3-cloro-4-[(2-(2-metoxietoksi)etil]sulfonil]fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2-(2-metoxietoksi)etil]sulfonil]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N*-{[5-bromo-6-[(1-tetrahidro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 trans-*N*-[4-[(4-[bis(ciclopropilmetil)amino]ciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(morfolin-3-ilmetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-etinil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
5 3-{{4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil}morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-(morfolin-3-ilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
15 *N*-[4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-({1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-({1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il]oxi)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-isopropil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({1-(1-ciclopropilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({1-(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
35 *trans*-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({4-(diciclopropilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({4-etilmorfolin-3-il)metoxi}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmorfolin-3-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-({(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-3-il]amino)fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
50 *N*-[4-({(4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({(1*S*,3*R*)-3-morfolin-4-ilciclopropil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({(1*R*,3*S*)-3-morfolin-4-ilciclopropil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({(morfolin-2-ilmetil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({[4-({1-*cis*-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 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-ilazetidid-3-il)amino]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-ilazetidid-3-il)amino]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}amino)fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-((trans-4-10 hidroxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 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-((cis-4-metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([4-(ciclopropilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-20 nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-([4-([4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoi]amino)sulfonil]-2-nitrofenil)metil]-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(3R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([[(3R)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([[(3S)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([4-metilmorfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([4-(2-metoxietil)morfolin-2-40 il]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N-([4-([4-(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-(fluorometil)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([1-ciclobutilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([3-hidroxi-2,2-dimetilpropil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 N-([4-([1-(1-acetilpiperidin-3-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetid-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N-[[4-((1-acetilpirrolidin-3-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 10 N-[[4-((3R)-1-acetilpirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((1R,3R)-3-hidroxiciclopropil]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((1S,3S)-3-hidroxiciclopropil]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((1S,3R)-3-hidroxiciclopropil]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((1R,3S)-3-hidroxiciclopropil]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-((3S)-2-oxopiperidin-3-il)amino]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetid-3-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-((1-oxetan-3-ilazetid-3-il)metil)amino]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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)metil)amino]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((4-fluoro-1-oxetan-3-ilpiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((2S)-4,4-difluoro-1-oxetan-3-ilpirrolidin-2-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-((4-tetrahidro-2H-piran-4-il)il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-((4-tetrahidrofuran-3-il)morfolin-3-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-((4-metoxibenzil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-((3-(trifluorometoxi)encil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-((3-metoxibenzil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((difluorometoxi)encil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 trans-N-[[4-((acetilamino)ciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-((3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metoksi}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxi)benzil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3-hidroxi)benzil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3-(difluorometoksi)encil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-3-morfolin-4-ilciclopropil]metil)amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-{[(metilsulfonil)amino]ciclohexil}amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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)metoksi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluoro-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluoro-1-tetrahidrofuran-3-ilpiperidin-4-il)metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3R)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxiciclohexil)metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-{3-(dimetilamino)propoxil]encil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-(2-morfolin-4-iletoksi)encil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(*E*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(*Z*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N-[(4-{[(1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-dihidroxi)biciclo[2.2.1]hept-2-il]metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-5,6-dihidroxi)biciclo[2.2.1]hept-2-il]metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3-ciclohexil)metoksi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(6-{[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoksi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil}amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-N-[(5-cloro-6-{[(4-metoxiciclohexil)metoksi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- cis-N-[(5-cloro-6-{[(4-metoxiciclohexil)metoksi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[(3S)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-{2-(2-metoxietoksi)etil]morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-(cianometil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 ácido (2-({[4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino)metil}morfolin-4-il)acético;
- 5 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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([5-(metilsulfonil)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 10 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-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-{[4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)piperazino-1-carboxilato de etilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[1-isopropil]piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 N-([4-({[1-terc-butil]piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[4-(fluoro-1-metil]piperidin-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-([5-cloro-6-({(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-([4-({[4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[4-(metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-({[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-({[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-({(3R)-tetrahidrofuran-3-il]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 N-([4-({[1-terc-butil]piperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil}amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 N-([5-cloro-6-({[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-([5-cloro-6-({[1-ciclopropil]piperidin-4-il)amino]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-([5-cloro-6-({(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 N-([5-cloro-6-({(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-([5-cloro-6-({(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 N-([5-cloro-6-({(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

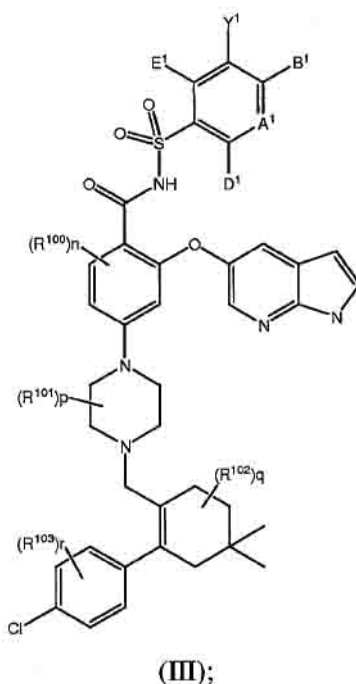
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[3-idroxi-2-(idroximetil)-2-metilpropoxil]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3R)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[[1-(oxetan-3-il)azetidina-3-il]amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[[1-(cianometil)-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)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 N-({5-cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 N-({5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglicil)-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)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 4-(4-{[4'-clorobifenil-2-il]metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-{4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetrahydrofuran-3-il)etoxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 N-({5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

- N*-[(5-cloro-6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-((3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-ciano-4-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-((3-cloro-4-[(4-fluorotetraidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
10 *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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((5-cloro-6-[2-(tetraidrofurano-2-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-metilpiperazin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3-(ciclopropilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
20 *N*-[(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[5-fluoro-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
25 *N*-[(3-cloro-4-[[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[[1-(*N*,*N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil]metil]piperidin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-[[6-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(trans-4-idroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((3-ciano-4-[(4-fluorotetraidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[6-[(trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[6-[(cis-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
40 *N*-[(5-cloro-6-[[4,4-difluoro-1-idroxiciclohexil]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperidin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[[trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3-(ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-((3-cloro-4-[(trans-4-idroxiciclohexil)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((3-cloro-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(4-fluorotetraidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3-(ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
55 *N*-[(3-cloro-4-[[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetraidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
60 *N*-[(3-cloro-4-[[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetraidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
65 *N*-[(5-cloro-6-[[2*S*]-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-({3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 2-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil}sulfamoil)-2-nitrofenil]amino]metil}morfolino-4-carboxilato de metilo);
 2-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil}sulfamoil)-2-nitrofenil]amino]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[4-(metilsulfonil)morfolin-2-
 10 il]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[3-
 [ciclobutil(ciclopropil)amino]propil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 *N*-({3-cloro-4-({[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)fenil}sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-
 1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-
 ilmetoxi)fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[trans-4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-
 20 3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-cloro-4-({[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi)fenil}sulfonil)-4-(4-({[9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-
 azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[2*R*]-4-ciclopropilmorfolin-2-
 il]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[2*S*]-4-ciclopropilmorfolin-2-
 il]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-({[4-ciclopropil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil]metoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-
 30 dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)-3-
 nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-cloro-4-({[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi)fenil}sulfonil)-4-(4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-
 il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 *N*-({3-cloro-4-({[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)fenil}sulfonil)-4-(4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-
 il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-({[2-cloro-4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-
 iloxi)benzoil}sulfamoil]fenil]amino]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 (2*S*)-2-({[3-cloro-5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-
 40 5-iloxi)benzoil}sulfamoil]piridin-2-il]oxi]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
N-({5-cloro-6-({[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-
 en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-({[3-cloro-5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-
 iloxi)benzoil}sulfamoil]piridin-2-il]amino]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
- 45 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-({[1*R*,2*R*,4*R*,5*R*]-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-({[2-(4-clorofenil)-
 50 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[2-
 cianoetil(ciclopropil)amino]ciclohexil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-({[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-({[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-
 il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-
 a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-({[1*R*,2*S*,4*R*,5*R*]-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-({[2-(4-clorofenil)-
 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-
 60 nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-({[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-({[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-
 6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({[4-({[3,3-difluoropirrolidin-1-
 il]ciclohexil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 *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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- N*-({5-cloro-6-[(*cis*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2,2-difluorociclopropil)amino]ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 *N*-({5-cloro-6-[(*cis*-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-(2-oxaespиро[3.5]non-7-ilmetoxi)fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(*tetra*hidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 *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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-ciano-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-2-il]metoxi]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(*trans*-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(*tetra*hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 *N*-{[3-cloro-4-[(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil]sulfonil}-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)amino]-1-fluorociclohexil]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-nitro-6-[(*tetra*hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(2-oxaespиро[3.5]non-7-ilmetil]amino]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-ciano-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[3-(*tetra*hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il]sulfonil]benzamida;
- 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[6-[(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 *N*-{[4-[(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]morfolino-4-carboxamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(metoximetil)ciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-[[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[6-[(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(*tetra*hidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

[0087] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (III)



y sales terapéuticamente aceptables,

- en la que A¹, B¹, D¹, E¹ e Y¹ son como se describen en la presente memoria para la fórmula (II); R¹⁰⁰ es como se describe para la fórmula (II) en el sumario de la invención; n es 0, 1, 2 o 3; R¹⁰¹ es como se describe para los sustituyentes en R³⁰; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R¹⁰² es como se describe para los sustituyentes en R⁴⁰; q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R¹⁰³ es como se describe para los sustituyentes en R⁵⁸ y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

- [0088]** En una realización de la fórmula (III), n, p, r y q son cada uno 0.
- [0089]** En una realización de la fórmula (III), A¹ es N. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²). En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²) y A² es H, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²) y A² es H.
- [0090]** En una realización de la fórmula (III), B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es R¹. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N y B¹ es R¹.
- [0091]** En una realización de la fórmula (III), D¹ es H o Cl. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es R¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es R¹ y D¹ es H.
- [0092]** En una realización de la fórmula (III), E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es Cl, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es Cl, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H.
- [0093]** En una realización de la fórmula (III), Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es H. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es CN. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es CF₃. En otra realización

de la fórmula (III), Y¹ es SR¹⁷. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es OR¹⁷. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ es R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquinilo. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquinilo. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con tres F. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquinilo. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con 3 F.

[0094] En una realización de la fórmula (III), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (III), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²); A², E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H e Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (III), A¹ es C(A²); A², E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H e Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno.

[0095] En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ o R⁵. En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴. En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁵. En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno. En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo. En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo.

[0096] En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂ o N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷; R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴, R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es morfolinilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂; R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶². En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es cicloalquilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es ciclopropilo.

[0097] En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹, R⁶⁰ es heterocicloalquilo y R⁶¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el heterocicloalquilo es tetrahidropirranilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con C(O)OR⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo.

[0098] En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido. En una realización de la fórmula (III), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁷, OR⁷, OH, CN o F. En otra realización de la fórmula (III), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con R⁷, OR⁷, NHR⁷ o N(R⁷)₂.

- [0099]** En una realización de la fórmula (III), R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R⁷ es R⁸ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R⁷ es R⁹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R⁷ es R¹⁰ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R⁷ es R¹¹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.
- [0100]** En una realización de la fórmula (III), R⁸ es fenilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.
- [0101]** En una realización de la fórmula (III), R⁹ es heteroarilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R⁹ es furanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R⁹ es furanilo que está no sustituido.
- [0102]** En una realización de la fórmula (III), R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, dioxanilo, oxetanilo, piperidinilo o pirrolidinilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es tetrahidropiranilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es morfolinilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo o biciclo[2.2.1]heptanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está condensado con R^{10A} y R^{10A} es heteroareno. En otra realización de la fórmula (III), R¹⁰ es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo.
- [0103]** En una realización de la fórmula (III), R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹¹ es metilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹¹ es alquilo que está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (III), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹², OR¹² o CF₃. En otra realización de la fórmula (III), R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹², R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo. En otra realización de la fórmula (III), R¹¹ es alquilo que está sustituido con CF₃. En otra realización de la fórmula (III), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹², R¹² es R¹⁴ y R¹⁴ es heteroarilo.
- [0104]** En una realización de la fórmula (III),
- n, p, r y q son cada uno 0;
A¹ es N o C(A²);
A² es H, F, Br, I o Cl;
B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Br, I o Cl;
D¹ es H, F, Br, I o Cl;
E¹ es H e
Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂; o
Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, heteroareno o heterocicloalqueno y
A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H;
R¹ es R⁴ o R⁵;
R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
R⁵ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁷, OR⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, CN, OH, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
R⁸ es fenilo;
R⁹ es heteroarilo;
R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{10A}, R^{10A} es heteroareno;
R¹¹ es alquilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹², OR¹² o CF₃ independientemente seleccionados;
R¹² es R¹⁴ o R¹⁶;
R¹⁴ es heteroarilo;
R¹⁶ es alquilo;
R¹⁷ es R²¹;
R²¹ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R²², F, Cl, Br o I

independientemente seleccionados;

R²² es R²⁵;

R²⁵ es heterocicloalquilo;

en la que los restos cíclicos representados por Y¹ y B¹ conjuntamente, R⁴, R⁸, R¹⁰ y R²⁵ están independientemente

5 no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 de R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, OH, CN, (O), F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^{57A} es espiroalquilo o espiroheteroalquilo;

R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁶⁰ o R⁶¹;

10 R⁵⁸ es fenilo;

R⁶⁰ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁶², OR⁶², N(R⁶²)₂, C(O)OH, CN, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R⁶² es R⁶⁵ o R⁶⁶;

15 R⁶⁵ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁶⁶ es alquilo que está no sustituido o sustituido con OR⁶⁷;

R⁶⁷ es alquilo;

en la que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸ y R⁶⁰ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 de R⁶⁸, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

20 R⁶⁸ es R⁷¹ o R⁷²;

R⁷¹ es heterocicloalquilo y

R⁷² es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 F.

[0105] Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (III) que son

25

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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

30 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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

35 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3S)-tetrahydro-2H-piran-3-il]metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-(1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3R)-tetrahydro-2H-piran-3-il]metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

50 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)metoxi}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

60 cis-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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

trans-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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;

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-

- ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 cis-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 5-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida;
N-({5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-cloro-5-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 *N*-({2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoksi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({3-cloro-4-[(2-(2-metoxietoksi)etil]sulfonil)fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(2-(2-metoxietoksi)etil]sulfonil)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 *N*-({5-bromo-6-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({4-[(4-bis(ciclopropilmetil)amino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(morfolin-3-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({5-etinil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 3-({4-[(4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino}sulfonil)-2-nitrofenoksi]metil}morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-(morfolin-3-ilmetoxi)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({4-cloro-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-

- il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(5-ciano-6-[(1-tetraidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)oxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-isopropil-6-(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 *N*-{(3-cloro-5-fluoro-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 *N*-{(5-cloro-6-[(4-fluorotetraidro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1-morfolin-4-ilciclohexil)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((4-(diciclopropilamino)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 *N*-{(5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((4-etilmorfolin-3-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(4-tetraidro-2*H*-piran-4-il)il]morfolin-3-il]metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-((3*S*)-1-tetraidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-3-il)amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(5-ciano-6-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-((4-aminotetraidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-ciano-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1*S*,3*R*)-3-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1*R*,3*S*)-3-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((morfolin-2-ilmetil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(tetraidro-2*H*-piran-4-il)il]morfolin-3-il]metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((1-*cis*-3-fluorotetraidro-2*H*-piran-4-il)il]piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-tetraidro-2*H*-piran-4-il)il]azetidid-3-il]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-tetraidro-2*H*-piran-4-il)il]azetidid-3-il]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-((3*R*)-1-tetraidro-2*H*-piran-4-il)il]piperidin-3-il]metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-4-((trans-4-il)hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 55 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-4-((cis-4-il)metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 cis-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((4-(ciclopropilamino)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(4-(tetraidro-2*H*-piran-4-il)il]amino]ciclohexil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-((4-metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-{[4-((4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;

- iloxi)benzoil]amino)sulfonil]-2-nitrofenoxi]metil]-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-(4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[4-(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]ciclohexil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il}pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il}pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*S*)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-(2-metoxietil)morfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 *N*-{[4-{{(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{trans-4-(fluorometil)-1-oxetan-3-il}pirrolidin-3-il]metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]amino]fenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-ciclobutilopiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[[1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*S*)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il]amino]fenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il}pirrolidin-3-il]metil]amino}fenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(3-hidroxi-2,2-propil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-{{(1-acetilpiperidin-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidid-3-il)amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-{{(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-{{(3*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclopropil]metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopropil]metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopropil]metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1*R*,3*S*)-3-hidroxiciclopropil]metil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*S*)-2-oxopiperidin-3-

- il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[1-2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidid-3-il}metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(1-oxetan-3-ilazetidid-3-il)metil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 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)metil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-fluoro-1-oxetan-3-ilpiperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(2*S*)-4,4-difluoro-1-oxetan-3-ilpirrolidin-2-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)morfolin-3-il]metil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(4-tetrahidrofuran-3-il)morfolin-3-il)metil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[1-2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-metoxibenzil)amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{3-(trifluorometoxi)bencil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[3-metoxibenzil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-(difluorometoxi)bencil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-*N*-{[4-{{[4-(acetilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*S*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*S*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-ilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-(hidroxibencil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[3-(hidroxibencil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[3-(difluorometoxi)bencil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[cis-3-morfolin-4-il]ciclopentil]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-{{(metilsulfonil)amino]ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[1-ciclopropilpiperidin-4-il]amino}-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)metoxi}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-fluoro-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-fluoro-1-tetrahidrofuran-3-il]piperidin-4-

- il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{[4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-ilpirrolidin-3-il]metil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-(4-hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[3-(dimetilamino)propoxi]bencil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-(2-morfolin-4-iletoksi)bencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({(E)-4-hidroxi-1-adamantil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({(Z)-4-hidroxi-1-adamantil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-({[1*S*,4*S*]-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[1-metil-5-oxopirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[1*R*,4*R*,5*R*,6*S*]-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[1*R*,4*R*,5*S*,6*R*]-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-({[3-oxociclohexil)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[3*R*]-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[6-({[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 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-ilpirrolidin-3-il]metil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-*N*-{[5-cloro-6-({[4-metoxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-*N*-{[5-cloro-6-({[4-metoxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 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-ilpirrolidin-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-(cianometil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 ácido 2-({[4-({[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil)amino]metil}morfolin-4-il)acético;
 45 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-(metilsulfonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[4-({[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil)piperazino-1-carboxilato de etilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[3*R*]-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[1-isopropil]piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 *N*-{[4-({[1-*tert*-butil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

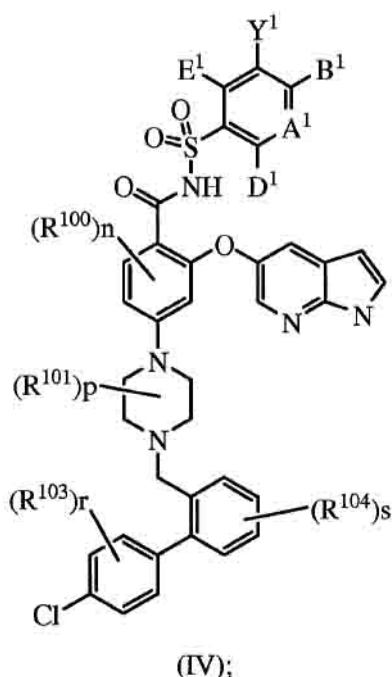
- il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-({[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-(4-{[4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-{{(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil]amino]piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-(4-{[4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]amino}fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]amino}fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilamino}fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 *N*-{[4-{{(1-*tert*-butilpiperidin-4-il]amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 *N*-{[5-cloro-6-{{(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metil]amino}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-{{(1-ciclopropilpiperidin-4-il]amino}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-{{(2*S*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 *N*-{[5-cloro-6-{{(2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-{{(2*R*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 *N*-{[5-cloro-6-{{(2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 *N*-{[5-cloro-6-{{1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-(*N,N*-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]amino}fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-{{1-(cianometil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-{{1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 *N*-{[5-cloro-6-{{(3*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxo}piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-

- en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[3*R*]-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{(5-cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 *N*-[(5-cloro-6-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[3*R*]-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)etoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[trans-4-cianociclohexil]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(5-ciano-6-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-(3-furilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 *N*-[(5-cloro-6-[[3*R*]-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[3*R*]-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 *N*-{(3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxifenil]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-ciano-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 *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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(5-cloro-6-[2-(tetrahydrofuran-2-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[3-(ciclopropilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{5-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{5-fluoro-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 *N*-{3-cloro-4-[[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{3-cloro-4-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
N-{(3-cloro-6-[(trans-4-idroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-ciano-4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{6-[[trans-4-metoxiciclohexil]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{6-[[cis-4-metoxiciclohexil]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 *N*-{3-cloro-4-[[trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[3-(ciclopropil(1,3-tiazol-5-il)metil]amino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{(3-cloro-4-[(trans-4-idroxiciclohexil)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-cloro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-

- ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((3-ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 *N*-[(3-cloro-4-{{1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3,5-difluoro-4-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((3-ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-{{1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metoxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3,4-difluoro-5-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 *N*-[(5-cloro-6-{{(2*S*)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-{{4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil)sulfamoil]-2-nitrofenil)aminometil}morfolino-4-carboxilato de metilo;
 20 2-{{4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil)sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]metil}-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((metilsulfonil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((3-
 25 [ciclobutil(ciclopropil)amino]propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-{{4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-(((2*R*)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-(((2*S*)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-
 35 ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-({5-cloro-6-{{4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexil]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 *N*-({cloro-4-{{4-(ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi}fenil)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-{{4-(ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino}fenil)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-{{2-cloro-4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-
 45 iloxi)benzoil)sulfamoil}fenil)amino]metil}-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 (2*S*)-2-{{3-cloro-5-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil)sulfamoil}piridin-2-il)oxi]metil}-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
N-[(5-cloro-6-{{4-(ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 2-{{3-cloro-5-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil)sulfamoil}piridin-2-il)amino]metil}-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((cis-4-hidroxi-4-
 55 metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-{{(1*R*,2*R*,4*R*,6*R*)-5-hidroxi-5-metilbicio[2.2.1]hept-2-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-((2-
 cianoetil)(ciclopropil)amino)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 *N*-({5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{{5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-
 a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-{{(1*R*,2*S*,4*R*,6*R*)-5-hidroxi-5-metilbicio[2.2.1]hept-2-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-
 65 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-iloxi)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 *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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(cis-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-[[2,2-difluorociclopropil]amino]ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-(2-oxaespiro[3.5]non-7-iloxi)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 *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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-ciano-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-(cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 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)morfolin-2-il)metil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-[[2-cianoetil(ciclopropil)amino]-1-fluorociclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[5-nitro-6-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[(2-oxaespiro[3.5]non-7-iloxi)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-ciano-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-[[3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]-3*H*[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il)sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[6-[[4-(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[[4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)morfolino-4-carboxamida;
 50 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)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[5-cloro-6-[[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[6-[[4-(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida y sales
 55 terapéuticamente aceptables de los mismos.

[0106] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (IV)



y sales terapéuticamente aceptables de los mismos,

- 5 en la que A¹, B¹, D¹, E¹ e Y¹ son como se describen en la presente memoria para la fórmula (II); R¹⁰⁰ es como se describe para la fórmula (II) en el sumario de la invención; n es 0, 1, 2 o 3; R¹⁰¹ es como se describe para los sustituyentes en R³⁰; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R¹⁰⁴ es como se describe para los sustituyentes en R³⁸; s es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R¹⁰³ es como se describe para los sustituyentes en R⁵⁸ y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

10 **[0107]** En una realización de la fórmula (IV), n, p, r y s son cada uno 0.

[0108] En una realización de la fórmula (IV), A¹ es N. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²). En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²) y A² es H, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²) y A² es H.

15 **[0109]** En una realización de la fórmula (IV), B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²) A² es H y B¹ es R¹. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N y B¹ es R¹.

25 **[0110]** En una realización de la fórmula (IV), D¹ es H o Cl. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H; B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H; B¹ es R¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es R¹ y D¹ es H.

30 **[0111]** En una realización de la fórmula (IV), E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es Cl, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es Cl, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H.

40 **[0112]** En una realización de la fórmula (IV), Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es H. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es CN. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es CF₃. En otra realización

de la fórmula (IV), Y¹ es SR¹⁷. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es OR¹⁷. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ es R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquinilo. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquinilo. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con 3 F. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquinilo. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H e Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con 3 F.

[0113] En una realización de la fórmula (IV), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H y Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H e Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno.

[0114] En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ o R⁵. En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴. En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁵. En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno. En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo. En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo.

[0115] En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido con R⁵⁷ o N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es morfolinilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶². En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es cicloalquilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es ciclopropilo.

[0116] En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹, R⁶⁰ es heterocicloalquilo y R⁶¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el heterocicloalquilo es tetrahidropirranilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con C(O)OR⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo.

[0117] En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido. En una realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁷, OR⁷, OH, CN o F. En otra realización de la fórmula (IV), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con R⁷, OR⁷, NHR⁷ o N(R⁷)₂.

[0118] En una realización de la fórmula (IV), R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R⁷ es R⁸ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R⁷ es R⁹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R⁷ es R¹⁰ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R⁷ es R¹¹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

[0119] En una realización de la fórmula (IV), R⁸ es fenilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

[0120] En una realización de la fórmula (IV), R⁹ es heteroarilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R⁹ es furanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R⁹ es furanilo que está no sustituido.

[0121] En una realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, dioxanilo, oxetanilo, piperidinilo o pirrolidinilo, que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es tetrahidropiranilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es morfolinilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo o biciclo[2.2.1]heptanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está condensado con R^{10A} y R^{10A} es heteroareno. En otra realización de la fórmula (IV), R¹⁰ es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo.

[0122] En una realización de la fórmula (IV), R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹¹ es metilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹¹ es alquilo que está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (IV), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹², OR¹² o CF₃. En otra realización de la fórmula (IV), R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹², R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo. En otra realización de la fórmula (IV), R¹¹ es alquilo que está sustituido con CF₃. En otra realización de la fórmula (IV), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹², R¹² es R¹⁴ y R¹⁴ es heteroarilo.

[0123] En una realización de la fórmula (IV),

n, p, r y s son cada uno 0;

A¹ es N o C(A²);

A² es H, F, Br, I o Cl;

45 B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Br, I o Cl;

D¹ es H, F, Br, I o Cl;

E¹ es H e

Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂; o

50 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, heteroareno o heterocicloalqueno y

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H;

R¹ es R⁴ o R⁵;

R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁵ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁷, OR⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, CN, OH, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

55 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;

R⁸ es fenilo;

R⁹ es heteroarilo;

R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{10A}, R^{10A} es heteroareno;

60 R¹¹ es alquilo cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹², OR¹² o CF₃ independientemente seleccionados:

R¹² es R¹⁴ o R¹⁶;

R¹⁴ es heteroarilo;

R¹⁶ es alquilo;

65 R¹⁷ es R²¹;

R²¹ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R²², F, Cl, Br o I

independientemente seleccionados;

R²² es R²⁵;

R²⁵ es heterocicloalquilo;

en los que los restos cíclicos representados por Y¹ y B¹ conjuntamente, R⁴, R⁸, R¹⁰ y R²⁵ están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 de R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, OH, CN, (O), F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R^{57A} es espiroalquilo o espiroheteroalquilo;

R¹⁷ es R⁵⁸, R⁶⁰ o R⁶¹;

10 R⁵⁸ es fenilo;

R⁶⁰ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁶², OR⁶², N(R⁶²)₂, C(O)OH, CN, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

R⁶² es R⁶⁵ o R⁶⁶;

15 R⁶⁵ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁶⁶ es alquilo que está no sustituido o sustituido con OR⁶⁷;

R⁶⁷ es alquilo;

en los que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸ y R⁶⁰ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 de R⁶⁸, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;

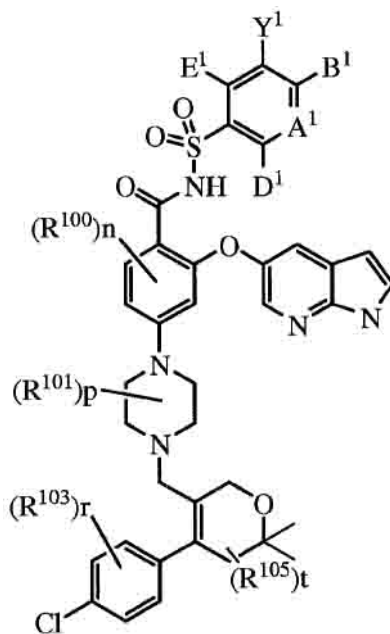
20 R⁶⁸ es R⁷¹ o R⁷²;

R⁷¹ es heterocicloalquilo y

R⁷² es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 F.

[0124] Aún otra realización atañe a compuestos que tienen la fórmula (IV) que son 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-pirano-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

[0125] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (V)



(V);

y sales terapéuticamente aceptables de los mismos,

en la que A¹, B¹, D¹, E¹ e Y¹ son como se describen en la presente memoria para la fórmula (II); R¹⁰⁰ es como se describe para la fórmula (II) en el sumario de la invención; n es 0, 1, 2 o 3; R¹⁰¹ es como se describe para los sustituyentes en R³⁰; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R¹⁰⁵ es como se describe para los sustituyentes en R⁴⁰; t es 0, 1, 2, 3 o 4; R¹⁰³ es como se describe para los sustituyentes en R⁵⁸ y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

[0126] En una realización de la fórmula (V), n, p, r y t son cada uno 0.

[0127] En una realización de la fórmula (V), A¹ es N. En otra realización de la fórmula (V), A¹ es C(A²). En otra realización de la fórmula (V), A¹ es C(A²) y A² es H, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (V), A¹ es C(A²) y

con $N(R^{57})_2$. En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con $N(R^{57})_2$, R^{57} es R^{61} y R^{61} es alquilo que está no sustituido o sustituido con R^{62} . En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R^{57} , R^{57} es R^{61} y R^{61} es alquilo que está no sustituido o sustituido con R^{62} , R^{62} es R^{65} y R^{65} es cicloalquilo. En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R^{57} , R^{57} es R^{61} y R^{61} es alquilo que está sustituido con R^{62} , R^{62} es R^{65} y R^{65} es ciclopropilo.

[0135] En una realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que R^4 está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R^{57} . En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R^{57} y R^{57} es R^{60} o R^{61} . En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R^{57} , R^{57} es R^{60} o R^{61} , R^{60} es heterocicloalquilo y R^{61} es alquilo. En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R^{57} , R^{57} es R^{60} y R^{60} es heterocicloalquilo, en la que el heterocicloalquilo es tetrahidropirano. En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R^{57} , R^{57} es R^{61} , R^{61} es alquilo y el alquilo es metilo. En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con $C(O)OR^{57}$, R^{57} es R^{61} , R^{61} es alquilo y el alquilo es metilo.

[0136] En una realización de la fórmula (V), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está no sustituido o sustituido. En una realización de la fórmula (V), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está no sustituido o sustituido con R^7 , OR^7 , OH , CN o F . En otra realización de la fórmula (V), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está sustituido con R^7 , OR^7 , NHR^7 o $N(R^7)_2$.

[0137] En una realización de la fórmula (V), R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^7 es R^8 que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^7 es R^9 que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^7 es R^{10} que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^7 es R^{11} que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

[0138] En una realización de la fórmula (V), R^8 es fenilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

[0139] En una realización de la fórmula (V), R^9 es heteroarilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^9 es furanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^9 es furanilo que está no sustituido.

[0140] En una realización de la fórmula (V), R^{10} es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, heterocicloalquilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es tetrahydrofuranilo, tetrahidropirano, morfolinilo, dioxanilo, oxetanilo, piperidinilo o pirrolidinilo, que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es tetrahidropirano que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es morfolinilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo o biciclo[2.2.1]heptanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es heterocicloalquilo que está condensado con R^{10A} y R^{10A} es heteroareno. En otra realización de la fórmula (V), R^{10} es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo.

[0141] En una realización de la fórmula (V), R^{11} es alquilo, alqueno o alquino que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{11} es alquilo. En otra realización de la fórmula (V), R^{11} es metilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{11} es alquilo que está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (V), R^{11} es alquilo que está sustituido con R^{12} , OR^{12} o CF_3 . En otra realización de la fórmula (V), R^{11} es alquilo que está sustituido con OR^{12} , R^{12} es R^{16} y R^{16} es alquilo. En otra realización de la fórmula (V), R^{11} es alquilo que está sustituido con CF_3 . En otra realización de la fórmula (V), R^{11} es alquilo que está sustituido con R^{12} , R^{12} es R^{14} y R^{14} es heteroarilo.

[0142] En una realización de la fórmula (V),

n, p, r y t son cada uno 0;

- 5 A¹ es N o C(A²);
 A² es H, F, Br, I o Cl;
 B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Br, I o Cl;
 D¹ es H, F, Br, I o Cl;
 E¹ es H e
- 10 Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂; o
 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, con benceno, heteroareno o heterocicloalqueno y
 A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H;
 R¹ es R⁴ o R⁵;
 R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 15 R⁵ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁷, OR⁷, NHR⁷,
 N(R⁷)₂, CN, OH, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
 R⁸ es fenilo;
 R⁹ es heteroarilo;
- 20 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; cada uno de los cuales está no condensado o condensado con
 R^{10A}, R^{10A} es heteroareno;
 R¹¹ es alquilo cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹², OR¹² o CF₃
 independientemente seleccionados;
 R¹² es R¹⁴ o R¹⁶;
- 25 R¹⁴ es heteroarilo;
 R¹⁶ es alquilo;
 R¹⁷ es R²¹;
 R²¹ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R²², F, Cl, Br o I
 independientemente seleccionados;
- 30 R²² es R²⁵;
 R²⁵ es heterocicloalquilo;
 en los que los restos cíclicos representados por Y¹ y B¹ conjuntamente, R⁴, R⁸, R¹⁰ y R²⁵ están independientemente
 no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 de R^{57A},
 R⁵⁷, OR⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, OH, CN, (O), F,
- 35 Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R^{57A} es espiroalquilo o espiroheteroalquilo;
 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁶⁰ o R⁶¹;
 R⁵⁸ es fenilo;
 R⁶⁰ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 40 R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁶², OR⁶², N(R⁶²)₂, C(O)OH, CN, F, Cl, Br o I
 independientemente seleccionados;
 R⁶² es R⁶⁵ o R⁶⁶;
 R⁶⁵ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R⁶⁶ es alquilo que está no sustituido o sustituido con OR⁶⁷;
- 45 R⁶⁷ es alquilo;
 en los que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸ y R⁶⁰ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 de
 R⁶⁸, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R⁶⁸ es R⁷¹ o R⁷²;
 R⁷¹ es heterocicloalquilo y
- 50 R⁷² es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 F.

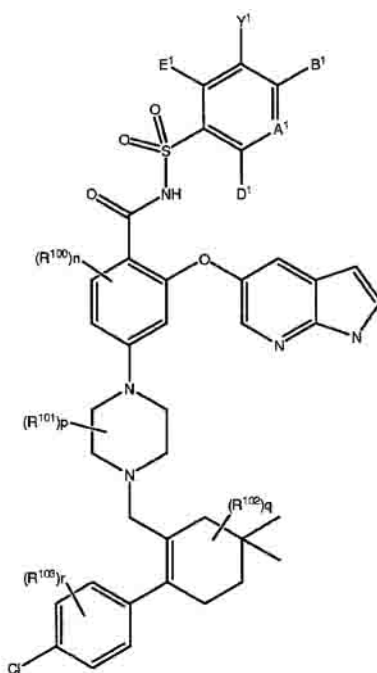
[0143] Aún otra realización atañe a un compuesto que tiene la fórmula (V), que es

- 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-
 55 ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-
 nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-
 nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 trans-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-(4-[(4-morfolin-4-
 ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-
 ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-
 65 ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-([4-

- [(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-({4-
 [(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-
 5 3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-
 [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-morfolin-4-
 ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-
 3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

15

[0144] En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (VI)



(VI);

20 y sales terapéuticamente aceptables,

en la que A¹, B¹, D¹, E¹ e Y¹ son como se describen en la presente memoria para la fórmula (II); R¹⁰⁰ es como se describe para la fórmula (II) en el sumario de la invención; n es 0, 1, 2 o 3; R¹⁰¹ es como se describe para los sustituyentes en R³⁰; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R¹⁰² es como se describe para los sustituyentes en R⁴⁰; q es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R¹⁰³ es como se describe para los sustituyentes en R⁵⁸ y r es 0, 1, 2, 3 o 4.

25

[0145] En una realización de la fórmula (VI), n, p, r y q son cada uno 0.

[0146] En una realización de la fórmula (VI), A¹ es N. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²). En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²) y A² es H, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²) y A² es H.

30

[0147] En una realización de la fórmula (VI), B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H y B¹ es R¹. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N y B¹ es NHR¹. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N y B¹ es OR¹. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N y B¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N y B¹ es R¹.

35

[0148] En una realización de la fórmula (VI), D¹ es H o Cl. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula

40

(VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es R¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es NHR¹ y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es OR¹ y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es Cl y D¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es R¹ y D¹ es H.

[0149] En una realización de la fórmula (VI), E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es Cl, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es NHR¹, E¹ es H y D¹ es Cl. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es OR¹, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es Cl, D¹ es H y E¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es R¹, D¹ es H y E¹ es H.

[0150] En una realización de la fórmula (VI), Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es H. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es CN. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es F, Cl, Br o I. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es CF₃. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es SR¹⁷. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es OR¹⁷. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo. En otra realización de la fórmula (VI), Y¹ es R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquínilo. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquínilo. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es C(A²), A² es H, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con 3 F. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂ o SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo o alquínilo. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es NO₂. En otra realización de la fórmula (VI), A¹ es N, B¹ es NHR¹, D¹ es H, E¹ es H y Y¹ es SO₂R¹⁷, en la que R¹⁷ es alquilo sustituido con 3 F.

[0151] En una realización de la fórmula (IV), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (IV), Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², G¹, E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H y Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno. En otra realización de la fórmula (IV), A¹ es C(A²); A², G¹, E¹ y D¹ se seleccionan independientemente de H y Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son heteroareno.

[0152] En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ o R⁵. En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴. En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁵. En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, cicloalquénilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquénilo. En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo. En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo. En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo.

[0153] En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido con R⁵⁷ o N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴, R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es morfolinilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con N(R⁵⁷)₂. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁶². En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶². En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es cicloalquilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo, en la que el anillo cicloalquilo es ciclohexilo y en la que el anillo ciclohexilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹ y R⁶¹ es alquilo que está sustituido con R⁶², R⁶² es R⁶⁵ y R⁶⁵ es ciclopropilo.

[0154] En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que R⁴ está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido como se define en la presente memoria. En

otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo heterocicloalquilo está sustituido con R⁵⁷ y R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ o R⁶¹, R⁶⁰ es heterocicloalquilo y R⁶¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶⁰ y R⁶⁰ es heterocicloalquilo, en la que el heterocicloalquilo es tetrahidropiraniolo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con R⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo, en la que el anillo heterocicloalquilo es piperidinilo o piperizinilo y en la que el anillo piperidinilo o piperizinilo está sustituido con C(O)OR⁵⁷, R⁵⁷ es R⁶¹, R⁶¹ es alquilo y el alquilo es metilo.

15 **[0155]** En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido. En una realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está no sustituido o sustituido con R⁷, OR⁷, OH, CN o F. En otra realización de la fórmula (VI), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con R⁷, OR⁷, NHR⁷ o N(R⁷)₂.

[0156] En una realización de la fórmula (VI), R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R⁷ es R⁸ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R⁷ es R⁹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R⁷ es R¹⁰ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R⁷ es R¹¹ que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

25 **[0157]** En una realización de la fórmula (VI), R⁸ es fenilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria.

[0158] En una realización de la fórmula (VI), R⁹ es heteroarilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R⁹ es furanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R⁹ es furanilo que está no sustituido.

[0159] En una realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, heterocicloalquilo que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiraniolo, morfolinilo, dioxanilo, oxetanilo, piperidinilo o pirrolidinilo, que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es tetrahidropiraniolo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es morfolinilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es cicloalquilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo o biciclo[2.2.1]heptanilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es heterocicloalquilo que está condensado con R^{10A} y R^{10A} es heteroarilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹⁰ es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinilo.

[0160] En una realización de la fórmula (VI), R¹¹ es alquilo, alqueno o alquino que están no sustituidos o sustituidos como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹¹ es alquilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹¹ es metilo que está no sustituido o sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹¹ es alquilo que está sustituido como se define en la presente memoria. En otra realización de la fórmula (VI), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹², OR¹² o CF₃. En otra realización de la fórmula (VI), R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹²; R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo. En otra realización de la fórmula (VI), R¹¹ es alquilo que está sustituido con CF₃. En otra realización de la fórmula (VI), R¹¹ es alquilo que está sustituido con R¹²; R¹² es R¹⁴ y R¹⁴ es heteroarilo.

[0161] En una realización de la fórmula (VI),

60 n, p, r y q son cada uno 0;

A¹ es N o C(A²);

A² es H, F, Br, I o Cl;

B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Br, I o Cl;

D¹ es H, F, Br, I o Cl;

65 E¹ es H e

Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂; o

- Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, heteroareno o heterocicloalqueno y A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H;
 R¹ es R⁴ o R⁵;
 R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 5 R⁵ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁷, OR⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, CN, OH, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
 R⁸ es fenilo;
 R⁹ es heteroarilo;
- 10 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{10A}, R^{10A} es heteroareno;
 R¹¹ es alquilo cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹², OR¹² o CF₃ independientemente seleccionados;
 R¹² es R¹⁴ o R¹⁶;
- 15 R¹⁴ es heteroarilo;
 R¹⁶ es alquilo;
 R¹⁷ es R²¹;
 R²¹ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R²², F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
- 20 R²² es R²⁵;
 R²⁵ es heterocicloalquilo;
 en los que los restos cíclicos representados por Y¹ y B¹ conjuntamente, R⁴, R⁸, R¹⁰ y R²⁵ están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 de R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, OH, CN, (O), F,
- 25 Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R^{57A} es espiroalquilo o espiroheteroalquilo;
 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁶⁰ o R⁶¹;
 R⁵⁸ es fenilo;
 R⁶⁰ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- 30 R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R⁶², OR⁶², N(R⁶²)₂, C(O)OH, CN, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R⁶² es R⁶⁵ o R⁶⁶;
 R⁶⁵ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
 R⁶⁶ es alquilo que está no sustituido o sustituido con OR⁶⁷;
- 35 R⁶⁷ es alquilo;
 en los que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸ y R⁶⁰ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 de R⁶⁸, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
 R⁶⁸ es R⁷¹ o R⁷²;
 R⁷¹ es heterocicloalquilo y
- 40 R⁷² es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 F.

[0162] Aún otra realización atañe a un compuesto que tiene la fórmula (VI), que es

- 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

Composiciones farmacéuticas, terapias de combinación, procedimientos de tratamiento y administración

- [0163]** Otra realización comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la
 55 fórmula (II) y un excipiente.

[0164] Aún otra realización comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula (II) para uso en el tratamiento de cáncer en un mamífero.

- 60 **[0165]** Aún otra realización comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la fórmula (II) para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero.

[0166] Aún otra realización atañe a composiciones para tratar enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la fórmula (II).

[0167] Aún otra realización atañe a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) para uso en el tratamiento de enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

5 **[0168]** Aún otra realización atañe a composiciones para tratar cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dichas
10 composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la fórmula (II).

[0169] Aún otra realización atañe a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular,
15 leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.

[0170] Aún otra realización atañe a composiciones para tratar enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la fórmula (II) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
20

[0171] Aún otra realización atañe a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula (II) y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.
25

[0172] Aún otra realización atañe a composiciones para tratar cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la fórmula (II) y una
30 cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
35

[0173] Aún otra realización atañe a una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la fórmula (II) y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.
40

45 **[0174]** Los metabolitos de los compuestos que tienen la fórmula (II), producidos por procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, pueden tener también utilidad para tratar enfermedades asociadas a proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

[0175] Pueden tener también utilidad para tratar enfermedades asociadas a la expresión de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas ciertos compuestos precursores que pueden metabolizarse *in vitro* o *in vivo* formando compuestos que tienen la fórmula (II).
50

[0176] Los compuestos que tienen la fórmula (II) pueden existir también como sales de adición de ácido, sales de adición de base o iones dipolares. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Son sales de adición de ácido de los compuestos aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, las sales 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, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos se contemplan como englobadas por esta invención. Son sales de adición de base de los compuestos aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.
55
60

[0177] Los compuestos que tienen la fórmula (II) pueden administrarse, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica o vaginal.

[0178] Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos que tienen la fórmula (II) dependen del receptor del tratamiento, del trastorno que se esté tratando y de la gravedad del mismo, de la composición que contiene el compuesto, del momento de la administración, de la vía de administración, de la duración del
 5 tratamiento, de la potencia del compuesto, de su tasa de aclaramiento y de si se coadministra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto de esta invención que tiene la fórmula (II) usada para preparar una composición para administrar diariamente a un paciente en una monodosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en monodosis contienen estas cantidades o una combinación o submúltiplo de las mismas.

10

[0179] Los compuestos que tienen la fórmula (II) pueden administrarse con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales de encapsulación o aditivos tales como acelerantes de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes,
 15 conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humidificantes y mezclas de los mismos.

[0180] Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la fórmula (II) para administrar por vía oral en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico,
 20 hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, celulosa acetato, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crosprovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laureato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácido graso, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de maní, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de
 25 cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la fórmula (I) para administrar por vía
 30 oftálmica u oral en formas de dosificación líquida 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 maní, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la fórmula (II) para administrar por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol,
 35 agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la fórmula (II) para 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 maní, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio de la USP o isotónica, agua y mezclas de los mismos. Los
 40 excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene la fórmula (II) para administrar por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y mezclas de los mismos.

[0181] Los compuestos que tienen la fórmula (II) se espera que sean útiles cuando se usan con agentes
 45 alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferantes, antivíricos, inhibidores de aurora cinasa, otros promotores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor mortal, inhibidores de Bcr-Abl cinasa, anticuerpos BiTE (captadores biespecíficos de linfocitos T), conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasa dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa 2, DVD, inhibidores del receptor
 50 de homólogo 3-cinasa (PI3K), inhibidores de la leucemia (ErbB2), inhibidores de factor de crecimiento, inhibidores de proteínas de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas apoptóticas (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de Jak2, diana en mamíferos de inhibidores de rapamicina, microARN, inhibidores de cinasa regulados por señal extracelular activados por mitógeno, proteínas de unión multivalente,
 55 fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poliADP (difosfato de adenosina)-ribosa polimerasa (PARP), productos quimioterapéuticos de platino, inhibidores de cinasa de tipo Polo (Plk), inhibidores de fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de receptor tirosina cinasa, alcaloides etinoides/deltoides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa y similares, y en combinación con uno o más de estos
 60 agentes.

[0182] Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a linfocitos T a atacar células cancerosas mediante unión simultánea a las dos células. El linfocito T ataca entonces la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y
 65 similares. Sin limitarse a teoría alguna, uno de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T desencadenan la apoptosis de la célula cancerosa diana es por exocitosis de los componentes granulares citolíticos, que incluyen

perforina y granzima B. A este respecto, se ha mostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos desencadenados por los linfocitos T cuando se orientan a células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

5

[0183] Los ARNip son moléculas que tienen base de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que confieren una estabilidad aumentada y/o una potencia celular aumentada. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. Los ARNip pueden tener longitudes (p.ej., 10-200 pb) y estructuras (p.ej., horquillas, hebras mono/bicatenarias, protuberancias, cortes/huecos, desapareamientos) variables y se procesan en las células proporcionando un silenciamiento génico activo. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra de codificación y/o anticodificación, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha mostrado que los ARNip orientados a Mcl-1 potencian la actividad de ABT-263, (concretamente, *N*-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1*R*)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o ABT-737 (concretamente, *N*-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1*R*)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) en múltiples líneas celulares tumorales (Tse *et al.*, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 y referencias en el mismo).

[0184] Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se genomanipulan para tener 3 o más sitios de unión a antígeno y son generalmente anticuerpos de origen no natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que se unen a proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Dichas DVD pueden ser monoespecíficas (concretamente, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (concretamente, capaces de unirse a dos o más antígenos). Se hace referencia a las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera como Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de 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 implicadas en la unión a antígeno por sitio de unión a antígeno.

[0185] Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocicua, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, rofosfamida y similares.

40

[0186] Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de receptor tirosina cinasa específicos de endotelio (Tie-2), inhibidores de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de receptor de factor de crecimiento insulínico 2 (IGFR-2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz 2 (MMP2), inhibidores de metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de tromboespondina, inhibidores de receptor tirosina cinasa de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

[0187] Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferroxamina, doxilfluridina, eflomitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), encitabina, etinilciticidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

55

[0188] Los antivíricos incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

[0189] Los inhibidores de aurora cinasa incluyen ABT-348, AZD-1152, mIN-8054, VX-680, inhibidores de cinasa específicos de aurora A, inhibidores de cinasa específicos de aurora B e inhibidores de cinasa panaurora y similares.

60

[0190] Los inhibidores de proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospipol), GENASENSE® (G3139 u oblimersenol (oligonucleótido anticodificante orientado a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, *N*-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1*R*)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) (ABT-737), *N*-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1*R*)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida

65

(ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

[0191] Los inhibidores de Bcr-Abl cinasa incluyen DASATINIB® (BMS-354825), GLEEVEC® (imatinib) y similares.

5

[0192] 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, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

[0193] 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.

[0194] Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX® (cetuximab), HR3, anticuerpos de IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

[0195] Los inhibidores de 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 de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.heR2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

[0196] Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, suberoilánilida del ácido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

25

[0197] 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 de HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

[0198] Los inhibidores de inhibidores de proteínas apoptóticas incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

[0199] 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.

35

[0200] Los activadores de la ruta del receptor mortal incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se orientan a TRAIL o receptores mortales (p.ej., DR4 y DR5) tales como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

[0201] Los inhibidores de cinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.

[0202] Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 y similares.

[0203] Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.

[0204] Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP, incluyendo PI-103, PP242, PP30, torina 1 y similares.

50

[0205] Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenaco), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindaco), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolaco), TORADOL® (ketorolaco), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

55

[0206] Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

[0207] Los productos quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

60

[0208] Los inhibidores de cinasa de tipo Polo incluyen BI-2536 y similares.

[0209] Los inhibidores de fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

65

- [0210]** Los análogos de tromboespondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- [0211]** 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), trampa de VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.
- [0212]** Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS® (idarubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.
- [0213]** Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxycamptotecina, gimotecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxana, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.
- [0214]** Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos de CD20 de tipos I y II y similares.
- [0215]** Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostano SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.
- [0216]** Los deltoideos y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.
- [0217]** 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.
- [0218]** Los alcaloides vegetales incluyen, pero sin limitación, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.
- [0219]** Los inhibidores de proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.
- [0220]** Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes inmunopotenciadores. Los interferones incluyen interferón α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón β , interferon γ -1a, ACTIMMLTNE® (interferón γ -1b) o interferón γ -nl, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® (IFN- α), BAM-002 (glutacion oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocítico citotóxico 4), decarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón α leucocítico, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (ozogamicina de gemtuzumab), NELTPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMF1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilán, teceleucina, THERACYS® (bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (producto inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (tiuxetán de 90Y-ibritumomab) y similares.
- [0221]** Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas tales como supervivencia, crecimiento o diferenciación de células de tejido, para dirigirlos a tener actividad antitumoral, e incluyen krestina, lentinano, sizofirano, picibanil PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.
- [0222]** Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o arabinósido C), arabinósido de citosina, doxilfluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX®

(ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

[0223] Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).

5 **[0224]** Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona 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 (epotilona sintética) y similares.

10 **[0225]** Los inhibidores de ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2 tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.

[0226] Los compuestos de esta invención pueden usarse también como radiosensibilizadoras que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia por radiación externa, teleterapia, 15 braquiterapia y radioterapia de fuente sellada y no sellada y similares.

[0227] Adicionalmente, los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesilo transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli-I:poli-C12U, un ARN 20 sintético), APTOSYN® (exisulinda), AREDIA® (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-dionaandrosta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquequina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna de cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna de papilomavirus humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorubicina); O: vincristina (ONCOVIN®); P: 25 prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalítico y de translocación de la toxina de la difteria condensados a través de un ligador de His-Ala con factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), 30 GARDASIL® (vacuna recombinante de papilomavirus humano cuadrivalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna de conjugado de gangliósido), GVAX® (vacuna de cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredicina besudotox), IL-13-exotoxina de *Pseudomonas*, interferón α , interferón γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), 35 NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna de melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), MAb OVAREX® (anticuerpo monoclonal de murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna del cáncer en investigación), pegaspargasa, 40 PEG-interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR¹³ (efaproxiral), SOMATLTLINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces staurospores*), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), Thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ 45 (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor de necrosis tumoral α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoóxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucraína (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti- $\alpha_v\beta_3$), XCYTRIN® (motexafina de gadolinio), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (paclitaxel-poli-glumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorubicina y similares.

50

Datos

[0228] Se efectuó la determinación de la utilidad de los compuestos que tienen la fórmula (II) como 55 aglutinantes e inhibidores de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas usando el ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Se adquirió el anticuerpo Tb-anti-GST en Invitrogen (nº de catálogo PV4216).

Síntesis de sonda

60 **[0229]** Se usaron todos los reactivos como se obtuvieron del vendedor a menos que se especifique otra cosa. Los reactivos de síntesis peptídica, incluyendo diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), *N*-metilpirrolidona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron en Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos de 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc)-aminoácidos precargados (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-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, 65

Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH se obtuvieron en ABI o Anaspec, San José, CA. Las resinas de síntesis peptídica (resina MBHA de Fmoc-amida de Rink) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron en Novabiochem, San Diego, CA. El isómero individual de éster succinimidilo de 6-carboxifluoresceína (6-FAM-NHS) se obtuvo en Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo en Oakwood
 5 Products, West Columbia, SC. Tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octanodiol (DODT) e isopropanol se obtuvieron en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas por desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas por electropulverización (ESI-MS) se registraron en un Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San José, CA) tanto en modo iónico positivo como negativo.

10

Procedimiento general para la síntesis peptídica en fase sólida (SPPS)

[0230] Se sintetizaron los péptidos con, como máximo, 250 µmol de resina Wang precargada/recipiente en un sintetizador peptídico ABI 433A usando los ciclos de acoplamiento Fastmoc™ a escala de 250 µM. Se usaron
 15 cartuchos precargados que contienen 1 mmol de Fmoc-aminoácidos estándares, excepto para la posición de fijación del fluoróforo, en que se dispuso 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH en el cartucho, con monitorización por realimentación de la conductividad. Se logró la acetilación N-terminal usando 1 mmol de ácido acético en un cartucho en condiciones de acoplamiento estándares.

20 *Retirada de 4-metiltrilito (Mtt) de la lisina*

[0231] Se lavó la resina del sintetizador tres veces con DCM y se mantuvo húmeda. Se hicieron circular 150 ml de diclorometano:triisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 a través del lecho de resina durante 30 minutos. La mezcla se volvió amarilla oscura y después palideció hasta amarilla pálida. Se hicieron circular 100 ml de DMF a
 25 través del lecho durante 15 minutos. Se lavó entonces la resina tres veces con DMF y se filtró. Las pruebas con ninhidrina mostraron una señal fuerte para amina primaria.

Marcaje de resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

30 **[0232]** Se trató la resina con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA al 1 %/DMF y se agitó o sacudió a temperatura ambiente durante una noche. Al terminar, se drenó la resina, se lavó tres veces con DMF, tres veces con (1 x DCM y 1 x metanol) y se secó, proporcionando una resina naranja que era negativa en la prueba con ninhidrina.

35 *Procedimiento general para la escisión y desprotección de péptido unido a resina*

[0233] Se escindieron los péptidos de la resina sacudiendo durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión consistente en 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 de resina). Se retiró la resina por filtración y se aclaró dos veces con TFA. Se evaporó el TFA de
 40 los filtrados y se precipitó el producto con éter (10 ml/0,1 g de resina), se recuperó por centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 ml/0,1 g de resina) y se secó, dando el péptido bruto.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

45 **[0234]** Se purificaron los péptidos brutos en un sistema HPLC preparativo Gilson en el que se ejecuta el software 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 procedimientos de gradiente enumerados a continuación. Se purificaron de 1 a 2 ml de solución de péptido bruto (10 mg/ml en DMSO al 90 %/agua) por inyección. Se combinaron y liofilizaron los picos
 50 que contenían el producto o productos de cada ejecución. Se ejecutaron todas las operaciones preparativas a 20 ml/min con eluyentes como tampón A: TFA al 0,1 %-agua y tampón B: acetonitrilo.

Procedimiento general para HPLC analítica

55 **[0235]** Se efectuó la HPLC analítica en un sistema Hewlett-Packard de serie 1200 con un detector de fila de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A, en el que se ejecuta el software HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC de 4,6 x 250 mm empaquetada con partículas ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å, y se eluyó con uno de los procedimientos de gradiente enumerados a continuación después de preequilibrar en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los
 60 eluyentes eran tampón A: TFA al 0,1 %-agua y tampón B: acetonitrilo. El caudal para todos los gradientes era de 1 ml/min.

F-Bak: Sonda peptídica de acetil-GQVGRQLAIGDK(6-FAM)-INR-NH₂ (SEQ ID NO:1)

65 **[0236]** Se extendió la resina MBHA de Fmoc-amida de Rink usando el procedimiento de síntesis peptídica general, proporcionando el péptido unido a resina protegido (1,020 g). Se retiró el grupo Mtt, se marcó con 6-FAM-

NHS y se escindió y desprotegió como se describe anteriormente en la presente memoria, proporcionando el producto bruto en forma de un sólido naranja (0,37 g). Se purificó este producto por HPLC-FI. Se ensayaron las fracciones del pico principal por HPLC-FI analítica, se aislaron las fracciones puras y se liofilizaron, proporcionando el pico mayor el compuesto del título (0,0802 g) en forma de un sólido amarillo; MALDI-MS $m/z = 2137,1 [(M+H)^+]$.

5

[0237] *Síntesis alternativa de la sonda peptídica F-Bak: acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH₂*

[0238] Se ensambló el péptido protegido en 0,25 mmol de resina MBHA de Fmoc-amida de Rink (Novabiochem) en un sintetizador peptídico automatizado Applied Biosystems 433A, en el que se ejecutan ciclos de acoplamiento Fastmoc™ usando cartuchos de aminoácidos de 1 mmol precargados, excepto para la lisina marcada con fluoresceína (6-FAM), en que se pesó 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltrilito) en el cartucho. Se incorporó el grupo acetilo N-terminal poniendo 1 mmol de ácido acético en un cartucho y acoplando como se describe anteriormente en la presente memoria. Se logró la retirada selectiva del grupo 4-metiltrilito con una solución de DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) circulada a través de la resina durante 15 minutos, seguido de inactivación con un flujo de dimetilformamida. Se hizo reaccionar el isómero individual de 6-carboxifluoresceína-NHS con la cadena lateral de lisina en DIEA al 1 % en DMF y se confirmó la terminación por ensayo con ninhidrina. Se escindió el péptido de la resina y se desprotegeron las cadenas laterales tratando con TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano:3,6-dioxa-1,8-octanoditiol 80:5:5:5:25:2,5 (v/v/v/v/v/v), y se recuperó el péptido bruto mediante precipitación con dietiléter. Se purificó el péptido bruto mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa y se confirmaron su pureza e identidad mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa analítica y espectrometría de masas por desorción láser asistida por matriz ($m/z = 2137,1 ((M+H)^+)$).

Ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET)

25

[0239] Se diluyeron en serie compuestos representativos en dimetilsulfóxido (DMSO) partiendo de 50 μM (2x concentración de partida; DMSO al 10 %) y se transfirieron 10 μl a una placa de 384 pocillos. Se añadieron entonces 10 μl de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada pocillo a las concentraciones finales enumeradas en la TABLA 1. Se mezclaron entonces las muestras en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada ensayo, se incluyeron sonda/anticuerpo y proteína/sonda/anticuerpo en cada placa de ensayo como controles negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en un Envision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión de 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-histidina marcado con Tb). Se muestran las constantes de disociación (K_i) en la TABLA 2 siguiente y se determinaron usando 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 usados para ensayos de TR-FRET

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-2	Sonda del péptido F-Bak acetil-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) INR-amida (SEQ ID NO 1)	1	100	Tb-anti-GST	1

6-FAM = 6-carboxifluoresceína; Tb = terbio; GST = glutation-S-transferasa

[0240] Se mezclaron entonces las muestras en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada ensayo, se incluyeron sonda/anticuerpo y proteína/sonda/anticuerpo en cada placa de ensayo como controles negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en un Envision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión de 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-histidina marcado con Tb).

[0241] Se muestran las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos según la invención en la TABLA 2 siguiente. Cuando la K_i para un compuesto es representada como "<" (menor que) un cierto valor numérico, se pretende indicar que el valor de afinidad de unión (p.ej. por Bcl-2) es menor que el límite de detección del ensayo usado. Se determinaron las constantes de inhibición usando la ecuación de Wang (Wang Zx., "An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule". *FEBS Lett.* 1995, 360: 111-4).

TABLA 2. K_i (μM) de unión a Bcl-2 por TR-FRET

Nº de EJEMPLO	K_i	Nº de EJEMPLO	K_i
1	0,000225	190	0,000026
2	<0,000010	191	<0,000010
3	0,000013	192	<0,000010
4	<0,000010	193	<0,000010
5	<0,000010	194	<0,000010
6	0,000018	195	<0,000010

ES 2 546 294 T3

Nº de EJEMPLO	K _i	Nº de EJEMPLO	K _i
7	0,00492	196	<0,000010
8	0,000153	197	<0,000010
9	<0,000010	198	<0,000010
10	<0,000010	199	<0,000010
11	0,000016	200	<0,000010
12	<0,000010	201	0,000014
13	<0,000010	202	<0,000010
14	0,002798	203	<0,000010
15	<0,000010	204	<0,000010
16	0,000219	205	<0,000010
17	0,00009	206	0,000036
18	0,000017	207	0,00003
19	0,000226	208	0,000104
20	0,000181	209	<0,000010
21	0,000912	210	0,000011
22	0,000291	211	0,000058
23	0,000083	212	0,0001330
24	<0,000010	213	<0,000010
25	<0,000010	214	<0,000010
26	0,000011	215	<0,000010
27	0,000134	216	<0,000010
28	<0,000010	217	<0,000010
29	<0,000010	218	0,000013
30	<0,000010	219	0,001192
31	<0,000010	220	0,000988
32	<0,000010	221	0,000049
33	<0,000010	222	0,000938
34	0,00001	223	0,000053
35	<0,000010	224	<0,000010
36	0,000017	225	0,000196
37	<0,000010	226	0,000139
38	0,0003	227	<0,000010
39	0,000012	228	0,026761
40	<0,000010	229	0,002109
41	<0,000010	230	0,000031
42	0,000439	231	0,000770
43	0,000012	232	0,001631
44	<0,000010	233	0,001654
45	<0,000010	234	0,000115
46	0,000935	235	0,000023
47	<0,000010	236	0,000033
48	<0,000010	237	0,000024
49	0,000074	238	<0,000010
50	0,000021	239	0,000026
51	<0,000010	240	<0,000010
52	0,000114	241	<0,000010
53	<0,000010	242	0,000057
54	0,002071	243	0,000546
55	<0,000010	244	0,000281
56	0,000037	245	0,000015
57	0,000063	246	0,000144
58	<0,000010	247	0,000019
59	0,000203	248	0,000029
60	<0,000010	250	0,000412
61	0,000091	251	0,000571
62	<0,000010	252	<0,000010
63	<0,000010	253	0,000052
64	<0,000010	254	<0,000010
65	<0,000010	255	<0,000010
66	<0,000010	256	<0,000010
67	<0,000010	257	0,000052
68	0,000012	258	<0,000010

ES 2 546 294 T3

Nº de EJEMPLO	K _i	Nº de EJEMPLO	K _i
69	0,001157	259	<0,000010
70	0,003964	260	0,000016
71	0,00001	261	0,000134
72	<0,000010	262	<0,000010
73	<0,000010	263	0,000156
74	0,000029	264	0,000036
75	<0,000010	265	<0,000010
76	0,000196	266	<0,000010
77	0,000213	267	0,000035
78	<0,000010	268	<0,000010
79	<0,000010	269	0,000016
80	<0,000010	270	<0,000010
81	<0,000010	271	0,000039
82	0,000328	272	0,000031
83	0,000071	273	0,000035
84	0,000123	274	0,000040
85	0,000498	275	<0,000010
86	0,000498	276	<0,000010
87	0,000618	277	<0,000010
88	0,000672	278	0,000252
89	0,000073	279	0,000035
90	0,000013	280	0,000071
91	0,000487	281	0,000145
92	0,000128	282	<0,000010
93	0,003461	283	<0,000010
94	0,000678	284	0,000024
95	0,000014	285	<0,000010
96	0,000014	286	<0,000010
97	0,000017	287	0,000081
98	<0,000010	288	0,000251
99	0,000233	289	0,000090
100	<0,000010	290	<0,000010
101	0,000021	291	<0,000010
102	0,000094	292	0,000190
103	<0,000010	293	0,000093
104	0,000016	294	0,000046
105	<0,000010	295	<0,000010
106	0,000895	296	0,000512
107	0,000035	297	0,000174
108	<0,000010	298	<0,000010
109	0,000127	299	0,000039
110	0,000557	300	0,001627
111	<0,000010	301	0,002065
112	<0,000010	302	0,000332
113	<0,000010	303	0,000044
114	<0,000010	304	ND
115	<0,000010	305	0,000033
116	<0,000010	306	0,002067
117	<0,000010	307	0,000130
118	<0,000010	308	0,000141
119	<0,000010	309	0,000023
120	<0,000010	310	0,000165
121	<0,000010	311	<0,000010
122	<0,000010	312	<0,000010
123	<0,000010	313	0,001102
124	<0,000010	314	0,000042
125	<0,000010	315	0,000052
126	<0,000010	316	0,000601
129	0,000002	319	<0,000010
130	<0,000010	320	<0,000010
131	<0,000010	321	<0,000010
132	<0,000010	322	<0,000010

ES 2 546 294 T3

Nº de EJEMPLO	K _i	Nº de EJEMPLO	K _i
133	<0,000010	323	0,000104
134	<0,000010	324	<0,000010
135	<0,000010	325	<0,000010
136	<0,000010	326	<0,000010
137	<0,000010	327	<0,000010
138	<0,000010	328	<0,000010
139	<0,000010	329	0,000030
140	<0,000010	330	<0,000010
141	<0,000010	331	0,001086
142	0,00013	332	0,000621
143	<0,000010	333	0,000511
144	<0,000010	334	0,000572
145	<0,000010	335	0,000150
146	<0,000010	336	0,000198
147	<0,000010	337	<0,000010
148	<0,000010	338	0,000013
149	<0,000010	339	0,000036
150	<0,000010	340	<0,000010
151	0,000017	341	<0,000010
152	<0,000010	342	<0,000010
153	<0,000010	343	<0,000010
154	<0,000010	344	<0,000010
155	0,000059	345	<0,000010
156	<0,000010	346	0,000042
157	<0,000010	347	0,000013
158	<0,000010	348	0,000034
159	<0,000010	349	0,000023
160	<0,000010	350	<0,000010
161	<0,000010	351	<0,000010
162	<0,000010	352	0,000014
163	<0,000010	353	<0,000010
164	<0,000010	354	0,000010
165	<0,000010	355	0,000014
166	<0,000010	356	0,000039
167	<0,000010	357	<0,000010
168	<0,000010	358	<0,000010
169	0,000021	359	<0,000010
170	0,000022	360	<0,000010
171	<0,000010	361	<0,000010
172	<0,000010	362	0,000016
173	<0,000010	363	0,000017
174	<0,000010	364	<0,000010
175	0,000119	365	<0,000010
176	0,000023	366	0,000024
177	0,000111	367	ND
178	0,000076	367	ND
179	<0,000010	369	<0,000010
180	<0,000010	370	0,000285
181	0,000017	371	<0,000010
182	0,000068	372	ND
183	<0,000010	373	<0,000010
184	<0,000010	374	<0,000010
185	0,000022	375	0,00010999
186	0,000047	376	<0,000010
187	0,00008	377	<0,000010
188	<0,000010	378	<0,000010
189	0,000018		
ND: no determinado			

La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo de enzima-inhibidor o un complejo de proteína/molécula pequeña, en la que la molécula pequeña inhibe la unión de una proteína a otra proteína o péptido. Así, un valor alto de K_i indica una baja afinidad de unión y un valor bajo de K_i indica una alta afinidad de unión.

[0242] La TABLA 2 muestra las constantes de inhibición para la inhibición por una sonda peptídica Bak BH3 de proteína Bcl-2 e indica que los compuestos según la invención tienen altas afinidades de unión por proteína Bcl-2 antiapoptótica. Por lo tanto, se espera que los compuestos tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa la proteína Bcl-2.

Ensayo de viabilidad celular de RS4;11

[0243] Se usó la línea celular de leucemia linfoblástica aguda (LLA) RS4;11 como línea celular humana primaria para valorar la actividad celular de agentes selectivos de Bcl-2 *in vitro* y su eficacia *in vivo*. Estudios anteriores han mostrado por exámenes de perfil de BH3, un ensayo mitocondrial que clasifica los bloques en la ruta apoptótica intrínseca, que las células RS4;11 eran altamente dependientes de BCL-2 para la supervivencia y que eran sensibles al inhibidor ABT-737 de los miembros de la familia de Bcl-2 (Blood, 2008, vol. 111, 2300-2309). La prevalencia de Bcl-2 complejada con BH3 proapoptótico de la proteína Bim en RS4;11 sugiere que estas células están "sensibilizadas" o son más susceptibles de muerte celular por antagonismo de la proteína antiapoptótica Bcl-2, de la que dependen para su supervivencia.

[0244] Se cultivaron células RS4;11 en RPMI-1640 suplementado con L-glutamina 2 mM, FBS al 10 %, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 2 mM, penicilina/estreptomina al 1 % (Invitrogen), glucosa 4,5 g/l y se mantuvieron a 37 °C con un 5 % de contenido de CO₂. Para ensayar la actividad celular de los compuestos *in vitro*, se trataron las células a 50.000 células por pocillo en placas de microvaloración de 96 pocillos en presencia de suero humano al 10 % durante 48 horas en una cámara humidificada con 5 % de CO₂. Se valoraron los valores de citotoxicidad celular CE₅₀ usando un CellTiter Glo (Promega) según las recomendaciones del fabricante. Se determinaron los valores de CE₅₀ como el porcentaje de células viables después del tratamiento en comparación con las células de control no tratadas.

TABLA 3. Valores de CE₅₀ (µM) de RS4;11

Nº de EJEMPLO	CE ₅₀	Nº de EJEMPLO	CE ₅₀
1	0,712	190	0,55068
2	0,783	191	0,00691
3	0,0142	192	0,00241
4	0,01854	193	0,00076
5	0,01241	194	0,00819
6	0,03487	195	0,00207
7	0,192	196	0,00172
8	0,158	197	0,0125
9	0,01476	197	0,0125
10	0,05202	199	0,00506
11	0,01393	200	0,01099
12	0,03471	201	0,59132
13	0,0232	202	0,0438
14	3,8947	203	0,02208
15	0,01276	204	0,16475
16	1,2098	205	0,01059
17	0,475	206	0,05291
18	0,086	207	0,00376
19	0,465	208	0,12121
20	0,191	209	0,0045
21	0,062	210	0,06022
22	0,085	211	0,3073
23	0,045	212	0,01283
24	0,00983	213	0,0060976
25	0,007	214	0,0043751
26	0,05888	215	0,00056038
27	0,33237	216	0,68263
28	0,0419	217	0,0015528
29	0,02047	218	0,0072907
30	0,01529	219	>1
31	0,01565	220	>1
32	0,08147	221	0,094771
33	0,00711	222	>1
34	0,00748	223	0,18208
35	0,29147	224	0,013887
36	0,18137	225	0,56001

ES 2 546 294 T3

Nº de EJEMPLO	CE ₅₀	Nº de EJEMPLO	CE ₅₀
37	0,00118	226	0,1178
38	3,5092	227	0,0073566
39	0,01974	228	>1
40	0,09974	229	>1
41	0,05801	230	0,052821
42	0,53412	231	0,52301
43	0,27208	232	>1
44	0,05309	233	>1
45	0,00992	234	0,13532
46	>5	235	0,03232
47	0,03265	236	0,04292
48	0,00333	237	0,05316
49	0,35161	238	0,10303
50	0,31264	239	0,023699
51	0,02308	240	0,017266
52	0,19964	241	0,11377
53	0,06674	242	0,22275
54	1,9158	243	0,80718
55	0,0132	244	0,79378
56	0,08654	245	0,083614
57	0,42611	246	0,40218
58	>5	247	0,092976
59	0,7215	248	0,099588
60	0,05948	250	>1
61	0,18337	251	0,91782
62	0,02506	252	0,003475
63	0,00751	253	0,049586
64	0,00025	254	0,019908
65	0,00025	255	0,009004
66	0,01893	256	0,017997
67	0,04954	257	0,026002
68	0,10846	258	0,00055345
69	1,7243	259	0,00038795
70	>5	260	0,0054323
71	0,09165	261	0,18366
72	0,00751	262	0,016346
73	0,02369	263	>1
74	0,057	264	0,68866
75	0,01509	265	0,0071718
76	0,51131	266	0,0072924
77	0,76196	267	0,06944
78	0,01252	268	0,048792
79	0,0649	269	0,0072346
80	0,06863	270	0,0025216
81	0,04814	271	0,43657
82	0,68383	272	0,84006
83	0,197	273	0,20925
84	0,158	274	0,21418
85	1,95	275	0,14303
86	1,02	276	0,0035006
87	1,18	277	0,0081845
88	0,447	278	0,79393
89	0,06446	279	0,22492
90	0,06299	280	0,45923
91	0,18296	281	0,65371
92	0,08089	282	0,032187
93	>5	283	0,013096
94	1,6946	284	0,16213
95	0,02954	285	0,057413
96	0,04356	286	0,034464
97	0,05557	287	0,59312
98	0,0229	288	0,39042

ES 2 546 294 T3

Nº de EJEMPLO	CE ₅₀	Nº de EJEMPLO	CE ₅₀
99	1,3923	289	0,6687
100	0,13666	290	0,10663
101	0,2991	291	0,016079
102	0,62178	292	0,88938
103	0,03917	293	0,28715
104	0,07125	294	0,12525
105	0,05357	295	0,014803
106	0,82639	296	0,76869
107	0,06117	297	0,59157
108	0,02407	298	0,070305
109	0,18339	299	0,067981
110	0,53638	300	0,76334
111	0,01451	301	>1
112	0,02063	302	0,38106
113	0,00136	303	0,04776
114	0,01078	304	0,29755
115	0,01184	305	0,032539
116	0,02853	306	0,55348
117	0,0182	307	0,12767
118	0,02194	308	0,257
119	0,01138	309	0,052421
120	0,00147	310	>1
121	0,05972	311	0,035835
122	0,00185	312	0,016178
123	0,00333	313	>1
124	0,21224	314	0,66006
125	0,00838	315	0,21027
126	0,05359	316	>1
127	0,00975	317	0,013313
128	0,00589	318	0,011566
129	0,01484	319	0,0044972
130	0,01059	320	0,050974
131	0,01266	321	0,0188
132	0,02209	322	0,012367
133	0,03186	323	0,71689
134	0,00251	324	0,0045254
135	0,00237	325	0,012319
136	0,00296	326	0,023133
137	0,01272	327	0,0027224
138	0,00152	328	0,0098808
139	0,01681	329	0,42369
140	0,01275	330	0,0097843
141	0,02044	331	0,92638
142	0,34531	332	0,45738
143	0,01914	333	0,46292
144	0,0212	334	>1
145	0,004	335	0,26951
146	0,01916	336	0,35134
147	0,02618	337	0,001759
148	0,00938	338	0,003399
149	0,01347	339	0,45016
150	0,05103	340	0,05646
151	0,03372	341	0,031652
152	0,02037	342	0,050891
153	0,01723	343	0,12664
154	0,02647	344	0,0066616
155	0,59421	345	0,0092536
156	0,00805	346	0,19003
157	0,01086	347	0,018849
158	0,01793	348	0,050263
159	0,01179	349	0,023086
160	0,08363	350	0,0058378

Nº de EJEMPLO	CE ₅₀	Nº de EJEMPLO	CE ₅₀
161	0,03465	351	0,0020618
162	0,01297	352	0,0011961
163	0,00432	353	0,0050512
164	0,01476	354	0,053231
165	0,0051	355	0,018771
166	0,01185	356	0,026623
167	0,00093	357	0,013235
168	0,08867	358	0,0038131
169	0,07626	359	0,0059243
170	0,12515	360	0,0098968
171	0,05272	361	0,00053755
172	0,02053	362	0,031726
173	0,00516	363	0,02643
174	0,12621	364	0,011244
175	>1	365	0,0030168
176	0,13353	366	0,016548
177	0,15936	367	ND
178	0,20234	368	ND
179	0,04273	369	0,0079974
180	0,0118	370	ND
181	0,10612	371	0,007165
182	0,1234	372	ND
183	0,01753	373	ND
184	0,02323	374	0,015475
185	0,02747	375	0,56013
186	0,06443	376	0,008765
187	0,21494	377	0,002377
188	0,01638	378	0,006764
189	0,14397		
ND: no determinado			

[0245] La TABLA 3 muestra la utilidad de los compuestos que tienen la fórmula (II) de inhibir funcionalmente la proteína Bcl-2 antiapoptótica en un contexto celular. Se ha mostrado por exámenes de perfil de BH3, un ensayo mitocondrial que clasifica los bloques en la ruta apoptótica intrínseca, que la línea celular RS4;11 de leucemia 5 linfoblástica aguda (LLA) es altamente dependiente de Bcl-2 para la supervivencia y que es sensible al inhibidor ABT-737 de los miembros de la familia de Bcl-2 (Blood, 2008, vol. 111, 2300-2309). La capacidad de los compuestos de destruir células RS4;11 es una medida directa de la capacidad de los compuestos de inhibir la función de la proteína Bcl-2 antiapoptótica. Los compuestos de fórmula (II) son muy eficaces para destruir células RS4;11 como se demuestra por los bajos niveles de CE₅₀.

10

[0246] Los compuestos enseñados en la solicitud de patente de EE.UU. nº 12/631404, titulada "Agentes inductores de la apoptosis selectivos de Bcl-2 para el tratamiento de cáncer y enfermedades inmunitarias", presentada el 4 de diciembre de 2009, tienen utilidad para el tratamiento de diversos cánceres y enfermedades autoinmunitarias debido a su actividad contra proteínas de la familia de Bcl-2, y más específicamente Bcl-2. Estos 15 compuestos se unen a Bcl-2 con alta afinidad en el ensayo basado en FRET descrito en el documento 12/631404. La administración de uno o más de estos compuestos a células que son dependientes de Bcl-2 o proteínas de la familia de Bcl-2, tales como la línea celular tumoral humana de leucemia de linfocitos B RS4;11, da como resultado apoptosis, también conocida como muerte celular programada. La cantidad de apoptosis causada por la administración del compuesto se representa por la CE₅₀ en el ensayo de viabilidad celular, que es una medida del 20 número de células vivas después de la administración del compuesto.

[0247] La TABLA 4 identifica ciertos compuestos (descritos a continuación en los ejemplos 19, 20, 23 y 92 y descritos más completamente en el documento 12/631404) con los diversos sustituyentes definidos por R, X e Y como se expone. Como puede observarse por la TABLA 4, estos compuestos exhiben una tendencia a afinidad de 25 unión creciente (K_i) por Bcl-2 con niveles crecientes de apoptosis o muerte celular en la línea celular tumoral RS4;11 dependiente de Bcl-2. Basándose en esto, los inventores esperan que los compuestos con mayor afinidad aún hacia Bcl-2 que aquellos compuestos mostrados en la Tabla 4 exhiban una tendencia similar, desencadenando niveles potencialmente aún mayores de apoptosis cuando se administren a células dependientes de Bcl-2 para su supervivencia.

30

TABLA 4. Compuestos seleccionados en la solicitud de patente de EE.UU. nº 12/631404.

EJEMPLO	R	X	Y	K _i por FRET de Bcl-2 (μM)	CE ₅₀ de RS4;11 (μM)
(23)		C	O	0,000083	0,045
(92)		C	C	0,000128	0,081
(20)		C	C	0,000181	0,191
(19)		C	C	0,000226	0,465

[0248] Con este fin, se compararon la afinidad de unión y la actividad celular para compuestos según la presente invención con compuestos de indol estructuralmente similares. En particular, se compararon los compuestos de la presente invención en que está contenido un nitrógeno en una posición específica en el heteroareno condensado con el anillo heteroarilo con los correspondientes compuestos de indol, careciendo estos últimos compuestos solo de la sustitución de nitrógeno específica incluida en los compuestos de la presente invención.

[0249] Como puede observarse en la TABLA 5, los compuestos de la presente invención que muestran las sustituciones de nitrógeno específicas (concretamente los compuestos de los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 y 17, en que Z = N) consiguen de hecho niveles relativamente mayores de apoptosis cuando se administran a células que dependen de Bcl-2 para su supervivencia y tienen afinidad aumentada hacia Bcl-2 respecto a los correspondientes análogos estructurales que carecen de la sustitución de nitrógeno específica (concretamente los compuestos de los ejemplos 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93 y 94, respectivamente, en que Z = C, como se enseña en el documento 9696USL2).

[0250] Específicamente, la séptima columna de la TABLA 5 compara la afinidad de unión de los compuestos de la presente invención (el compuesto identificado por los sustituyentes designados en la fila superior de cada par de filas separadas por filas en blanco) con los correspondientes compuestos que carecen de la sustitución de nitrógeno descrita. En cada comparación, los compuestos de la presente solicitud (fila superior de cada par de filas separado por una fila en blanco) se unen a Bcl-2 con mayor afinidad por Bcl-2 que los correspondientes análogos (fila inferior de cada par de filas separado por una fila en blanco).

[0251] Adicionalmente, la columna 8 de la TABLA 5 compara la cantidad de apoptosis en la línea celular RS4;11 dependiente de Bcl-2 conseguida usando compuestos de la presente invención (de nuevo el compuesto identificado por los sustituyentes designados en la fila superior de cada par de filas separado por filas en blanco) con la conseguida usando los compuestos de los ejemplos 87, 88, 89, 90, 91, 19, 20, 21, 92, 22, 23, 93 y 94, en que Z = C. En cada comparación, los compuestos de la presente invención (fila superior de cada par de filas separado por una fila en blanco) consigue una mayor extensión de la apoptosis en células RS4;11 dependientes de Bcl-2 que los correspondientes análogos (fila inferior de cada par de filas separado por una fila en blanco).

[0252] El aumento de la afinidad de unión entre los compuestos de la presente invención y los correspondientes análogos oscila de 2,7x a más de 100x, y la potencia aumentada en las células RS4;11 oscila

desde un aumento de 1,65x a un aumento de más de 10x.

[0253] Como se detalla a continuación, una sustitución específica por un átomo de nitrógeno de un átomo de carbono conduce a un aumento inesperado de la afinidad de unión por Bcl-2 antiapoptótica y a un aumento de la potencia en los ensayos de viabilidad celular que valoran la apoptosis en líneas celulares dependientes de Bcl-2.

[0254] Por lo tanto, esta invención comprende una serie de compuestos que demuestran propiedades inesperadas con respecto a su unión a e inhibición de la actividad de la proteína Bcl-2 antiapoptótica en una extensión significativamente mayor que los correspondientes compuestos análogos.

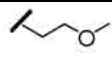
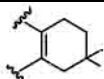
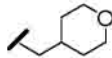
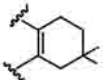
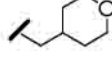
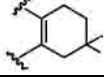
10

10 TABLA 5. Comparación directa de compuestos de la presente invención con los correspondientes análogos

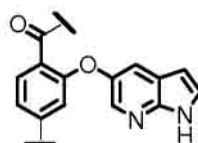
EJEMPLO	R	W	X	Anillo	Z	Ki de Bcl-2 por FRET (µM)	CE ₅₀ de RS4;11 (µM)
(1)		NH	NO ₂		N	0,000225	0,712
(87)		NH	NO ₂		C	0,000618	1,180
(2)		NH	NO ₂		N	<0,000010	0,783
(88)		NH	NO ₂		C	0,672	0,447
(3)		NH	NO ₂		N	0,000013	0,0142
(89)		NH	NO ₂		C	0,000074	0,064
(4)		NH	NO ₂		N	<0,00001	0,019
(90)		NH	NO ₂		C	0,000013	0,063

ES 2 546 294 T3

(5)		NH	NO ₂		N	<0,00001	0,012
(18)		NH	NO ₂		C	0,000017	0,086
(6)		NH	NO ₂		N	0,000018	0,035
(91)		NH	NO ₂		C	0,000487	0,183
(9)		NH	NO ₂		N	<0,00001	0,015
(19)		NH	NO ₂		C	0,000226	0,465
(10)		NH	NO ₂		N	<0,00001	0,052
(20)		NH	NO ₂		C	0,000181	0,191
(11)		NH	NO ₂		N	0,000016	0,014
(21)		NH	NO ₂		C	0,000912	0,062
(12)		NH	NO ₂		N	<0,00001	0,035
(92)		NH	NO ₂		C	0,000128	0,081
(13)		NH	NO ₂		N	<0,00001	0,023
(22)		NH	NO ₂		C	0,000291	0,085
(15)		NH	NO ₂		N	<0,00001	0,013
(23)		NH	NO ₂		C	0,000083	0,045
(16)		NH	NO ₂		N	0,000219	1,210

(93)		NH	NO ₂		C	0,035	>5,000
(17)		NH	NO ₂		N	0,000090	0,475
(94)		NH	NO ₂		C	0,000678	1,690

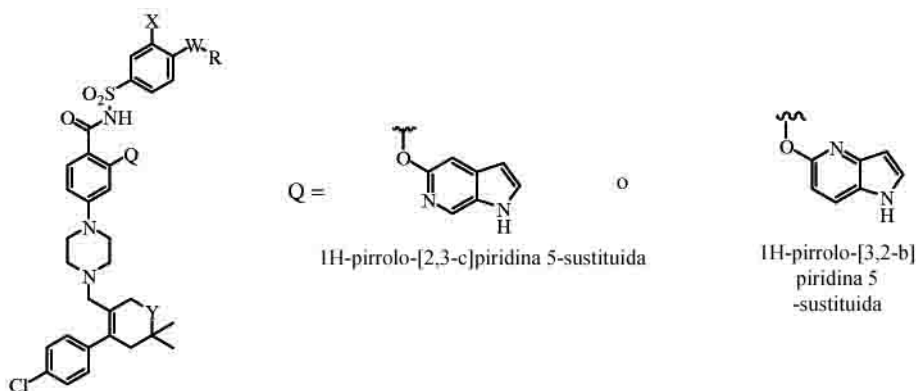
[0255] Más específicamente, los compuestos de la presente invención contienen un patrón de sustitución mostrado en el diagrama siguiente.



5

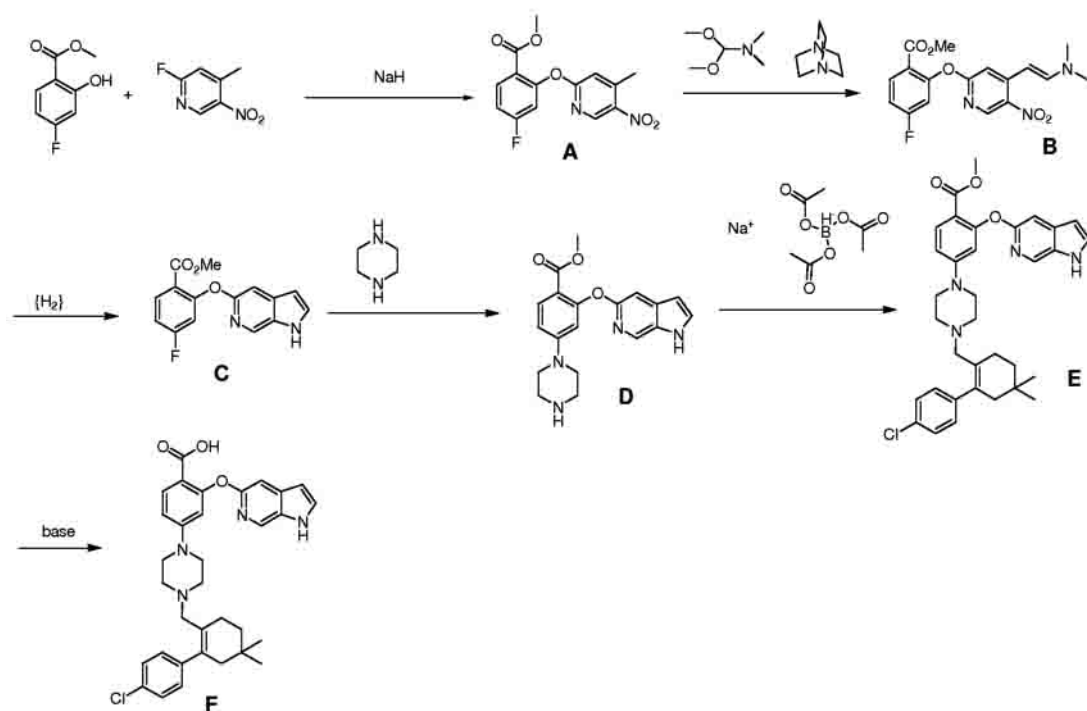
[0256] Otros compuestos que contienen sistemas de anillo isoméricos mostrados anteriormente, tales como aquellos sistemas de anillo que contienen un nitrógeno adyacente al carbono oxigenado en el anillo como se muestra a continuación, tienen su estabilidad comprometida.

10

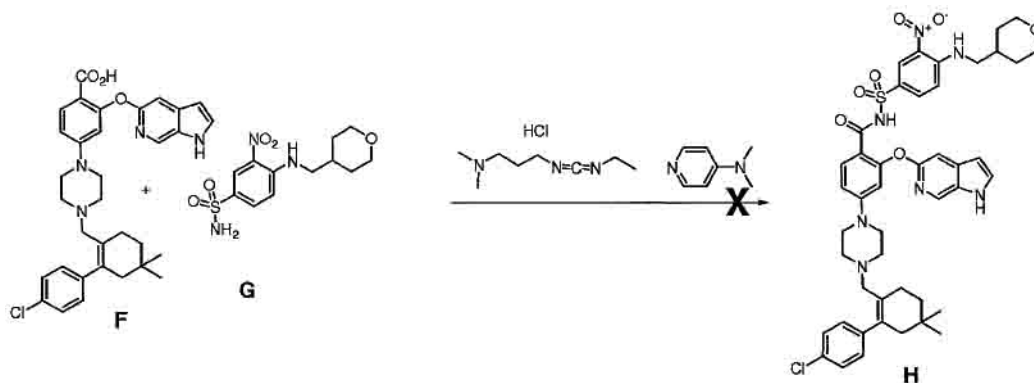


[0257] Específicamente, esto se descubrió por los inventores en la siguiente preparación de compuesto. Se preparó la estructura intermedia F, que precede directamente al producto final del compuesto inestable, según la ruta siguiente. Todos los intermedios A-F eran estables y aislables usando técnicas conocidas por los especialistas en la materia.

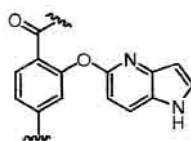
15



[0258] Se hizo reaccionar el intermedio F, mostrado en el esquema anterior, con el intermedio G usando condiciones de acoplamiento estándares que son conocidas por los especialistas en la materia. Se analizó la mezcla de reacción mediante HPLC/MS para monitorizar la formación de un pico correspondiente al compuesto H. Aunque este pico se formó al cabo de horas desde el inicio de la reacción siguiente, el pico desapareció progresivamente durante el procesamiento y la cromatografía hasta que dejó de estar presente. La falta de estabilidad del presunto compuesto se origina por la posición del nitrógeno en el sistema de anillo condensado descrito anteriormente. Esta posición, que es adyacente al carbono portador de oxígeno en el sistema de anillo de 1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridina 5-sustituida mostrado a continuación y descrito anteriormente, hace al compuesto H inestable.



[0259] Se espera que un compuesto que contenga el sistema de anillo de 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina 5-sustituida condensado siguiente sea similarmente inestable, puesto que la posición del nitrógeno es adyacente al carbono portador de oxígeno en el anillo.



20 **[0260]** Por lo tanto, se prefieren los compuestos con 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinas 5-sustituidas frente a los compuestos isoméricos.

[0261] Se espera que, debido a que los compuestos que tienen la fórmula (II) se unen a Bcl-2, tendrán también utilidad como aglutinantes de proteínas antiapoptóticas que tengan una estrecha homología estructural con

Bcl-2 tales como, por ejemplo, proteínas Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 y Bfl-1/A1 antiapoptóticas.

[0262] Se describe la implicación de las proteínas Bcl-2 en cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielogenosa, mieloma, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de bazo y similares en los documentos de propiedad común PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593 y PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/024636.

[0263] Se describe la implicación de las proteínas Bcl-2 en enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias 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.

[0264] Se da a conocer la implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis en la solicitud provisional de patente de EE.UU. de propiedad común de nº de serie 60/988.479.

[0265] Se da a conocer la implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo de trasplante de médula ósea en la solicitud de patente de EE.UU. de propiedad común de nº de serie 11/941.196.

[0266] La sobreexpresión de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos cánceres y trastornos del sistema inmunitario. Los cánceres incluyen, pero sin limitación, los tipos hematológico y de tumor sólido tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma basocelular, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo de receptor de estrógenos), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer cervicouterino, condriosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielogenosa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, alteraciones disproliferativas (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer endométrico, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer esofágico, cáncer de mama positivo de receptor de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma pulmonar microcítico y carcinoma pulmonar no microcítico), linfangioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma que incluye linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin), malignidades y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielogenosa, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer bucal, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de linfocitos T periféricos, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible a hormonas (resistente)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinoma y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma escamoso, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

[0267] Se espera también que los compuestos que tienen la fórmula (I) inhiban el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-2 derivadas de un cáncer o neoplasia pediátrica, incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielogenosa aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central pediátrico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitts pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de prelinfocitos B pediátricos (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor renal rabdoideo pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres de linfocitos T pediátricos tales como linfoma y cáncer de piel y similares.

[0268] Las enfermedades autoinmunitarias incluyen síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada a trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo artrosis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad

ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada a trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, extrasístole auricular, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto (aguda),
 5 complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por el alcohol, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia en α -1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de las células del asta anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad antireceptor,
 10 aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (mantenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoides), hipoglucemia de origen autoinmunitario, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad tiroidea
 15 autoinmunitaria, linfoma de linfocitos B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea (TMO), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome del aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación por derivación cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartilago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a la quimioterapia, *Chlamydia*, coleosatis, alcoholismo crónico, hepatitis activa
 20 crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada al trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación por salicilato crónica, inmunodeficiencia colorrectal común variable (hipogammaglobulinemia común variable), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs, cardiopatía pulmonar, enfermedad
 25 de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis de cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre del dengue hemorrágico, dermatitis, dermatitis esclerodérmica, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad
 30 arteriosclerótica diabética, diabetes sacarina, enfermedad por cuerpos de Lewy difusos, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down de la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármacos, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y
 35 cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad pulmonar fibrótica, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario con bocio (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra el hospedador, sepsis gramnegativa,
 40 sepsis grampositiva, granulomas debidos 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 de trasplante de corazón, hemacromatosis, malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis
 45 B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hipercinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis de hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos hipocinéticos del movimiento, evaluación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades
 50 infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes sacarina insulino dependiente, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, apoplejía isquémica, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante de riñón, *Legionella*, leishmaniosis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad de IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme,
 55 linfodema, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o sin especificar, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, vasculitis microscópica de los riñones, jaqueca, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad del tejido conectivo mixto, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo mixto, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones sistémicas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad del
 60 Royal Free, miastenia grave, vasculitis microscópica de los riñones, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaringeo, enfermedad pulmonar crónica del recién nacido, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofas musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramificaciones, trastornos arteriales oclusivos, rechazo de trasplante
 65 de órganos, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos de reversión de vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de

trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de alteraciones cutáneas), síndrome de postperfusión, síndrome de postbombeo, síndrome de postcardiotomía por IM, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixoedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar derivada de enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodular, enfermedad pulmonar intersticial postinflamatoria, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, enfermedad de Reiter, enfermedad renal sin especificar, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleroderma, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome séptico, choque séptico, artropatía seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto cutáneo, síndrome de alteraciones cutáneas, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad espermática, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloatrofia, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II esporádica, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, apoplejía, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide sistémica de inicio juvenil, lupus sistémico eritematoso, enfermedad pulmonar asociada a lupus sistémico eritematoso, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de linfocitos T o FAB, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediadas por el tipo Th2 y el tipo Th1, tromboangeítis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome del choque tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), resistencia a insulina de tipo B con acantosis pigmentaria, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía colítica ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda con vitíligo, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis vírica/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a *Yersinia* y *Salmonella* y similares

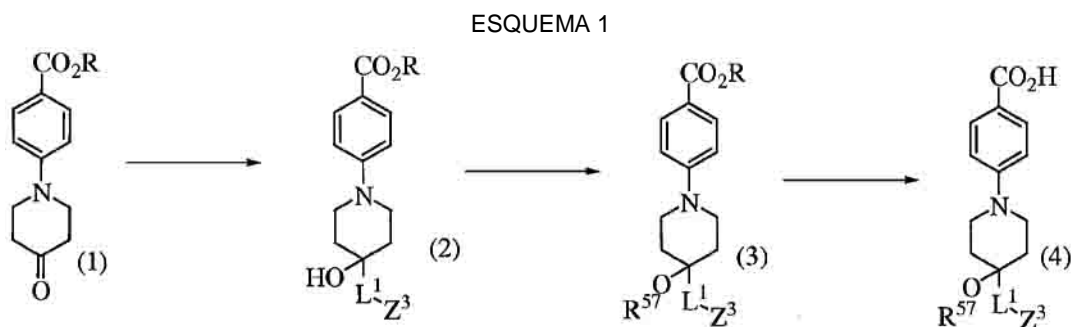
35 Esquemas y parte experimental

[0269] Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; AD-mix- β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Boc significa *tert*-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina-1,4-ftalazindiidietiléter; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene; DIBAL significa 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; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa metilpoliestireno-cianoborohidruro de trietilamonio 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.

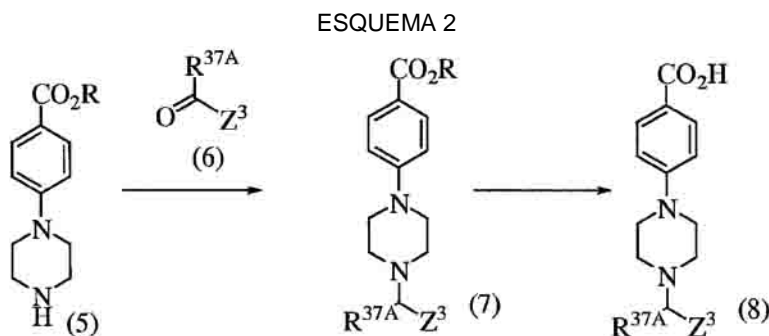
[0270] Se presentan los siguientes esquemas para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente entendida de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante procesos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en la presente memoria. Se pretende que se entienda que el orden de las etapas en los procesos puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por aquellos mencionados específicamente y que los restos vulnerables pueden protegerse y desprotegerse según sea necesario.

60

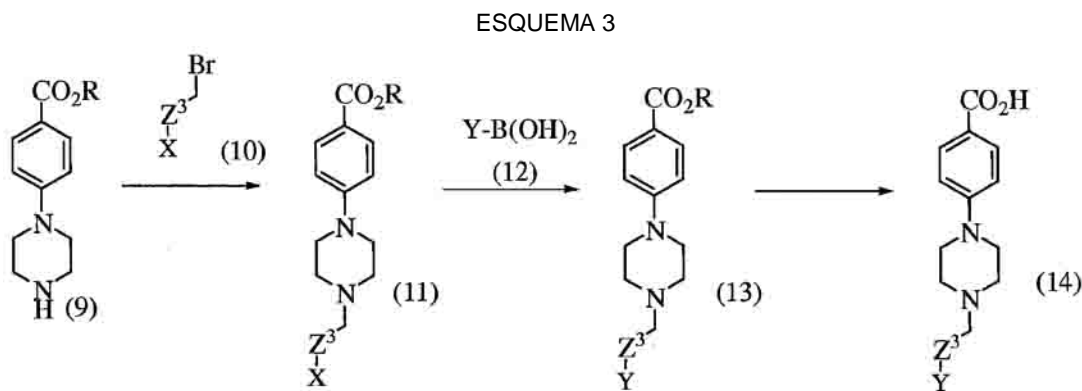
65



[0271] Los compuestos de fórmula (4) pueden prepararse como se muestra en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) según la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo. Los compuestos de fórmula (1) en la que R es alquilo pueden convertirse en compuestos de fórmula (2) usando $Z^3L^1MgX^1$, en la que X^1 es un haluro, en un disolvente tal como, pero sin limitación, éter o tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (3) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (2) usando una base fuerte tal como NaH y $R^{57}X^2$, en la que X^2 es un haluro y R^{57} es como se describe en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (3), cuando se tratan con NaOH o LiOH acuoso, proporcionarán compuestos de fórmula (4).



15 **[0272]** Como se muestra en el ESQUEMA 2, los compuestos de fórmula (5) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (6) y un agente reductor, proporcionando compuestos de fórmula (7). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro soportado en polímero y similares. La reacción se efectúa típicamente en un disolvente tal como, pero sin limitación, metanol, tetrahidrofurano y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (8) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (7) como se describe en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) según la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo.

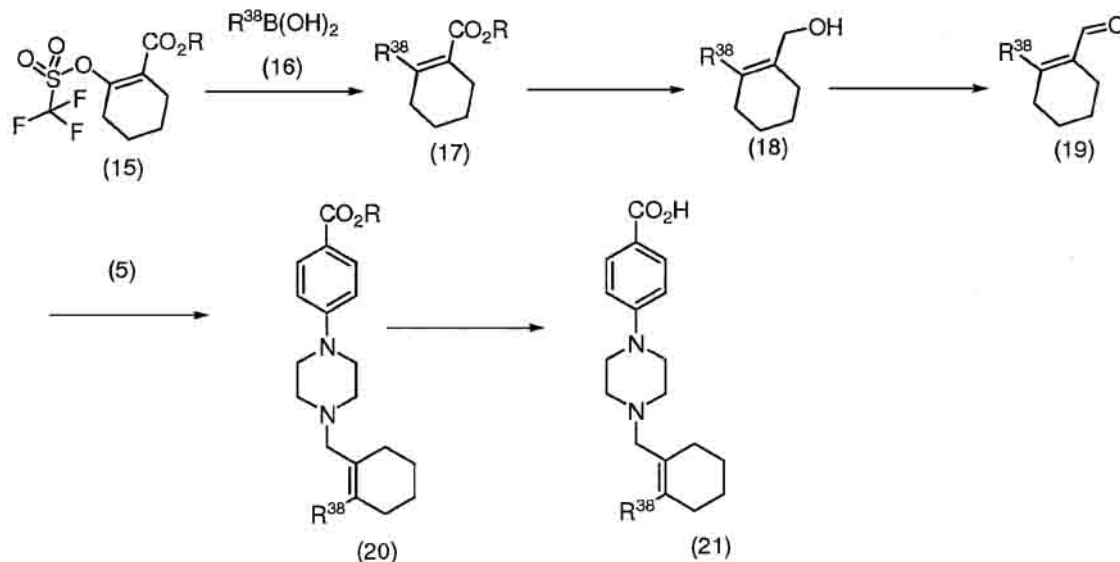


25 **[0273]** Los compuestos de fórmula (9), cuando se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (10) en la que X es un haluro o triflato y una base, proporcionarán un compuesto de fórmula (11). Las bases útiles en la reacción incluyen trietilamina, diisopropiltilamina y similares. Los compuestos de fórmula (13), en la que Y es como se describe en la presente memoria para los sustituyentes en Z^3 , pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (11) y compuestos de fórmula (12) usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (14) pueden

prepararse a partir de compuestos de fórmula (13) como se describe en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) según la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo.

5

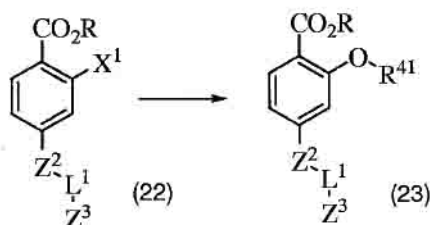
ESQUEMA 4



[0274] Como se muestra en el ESQUEMA 4, los compuestos de fórmula (17) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (15) y compuestos de fórmula (16), en la que R es alquilo y R^{38} es como se describe en la presente memoria, usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (17) pueden reducirse a compuestos de fórmula (18) usando un agente reductor tal como LiAlH_4 en un disolvente tal como, pero sin limitación, dietiléter o THF. Los compuestos de fórmula (19) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (18) usando peryodinano de Dess-Martin o las condiciones de oxidación de Swern conocidas por los especialistas en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (19) pueden hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (5) y un agente reductor, proporcionando compuestos de fórmula (20). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio soportado en polímero y similares. La reacción se efectúa típicamente en un disolvente tal como, pero sin limitación, metanol, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula (21) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (20) como se describe en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) según la invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo.

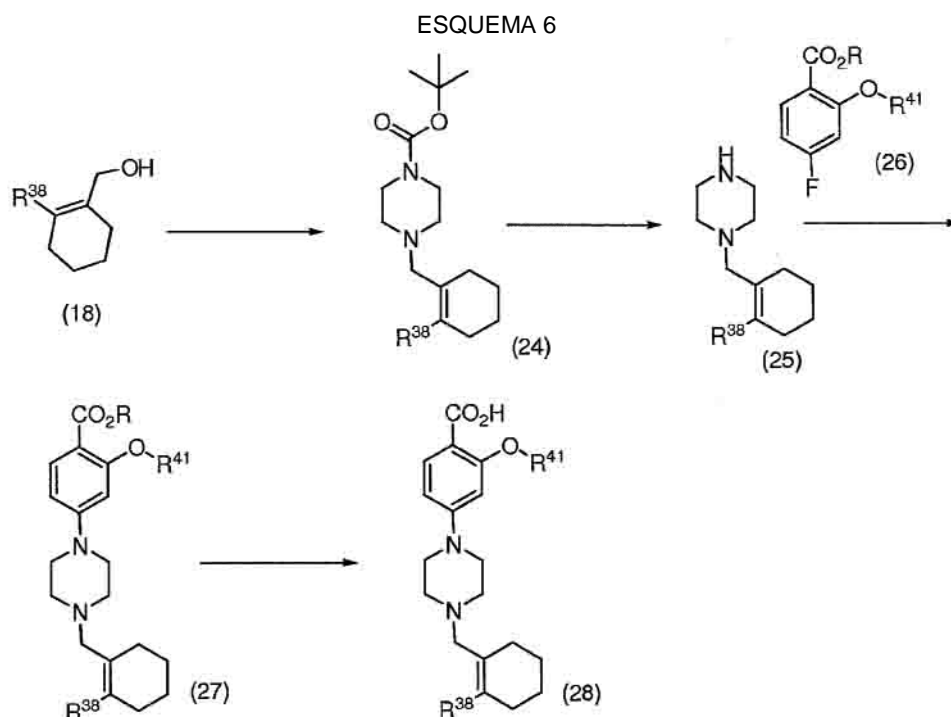
25

ESQUEMA 5



[0275] Como se muestra en el ESQUEMA 5, los compuestos de fórmula (22), en la que R es alquilo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (23) haciendo reaccionar los primeros, en el que X^1 es Cl, Br, I o CF_3SO_3 , y compuestos de fórmula $\text{R}^{41}\text{-OH}$ y un catalizador, con o sin una primera base. Los ejemplos de catalizadores incluyen complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y tolueno, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 y mezclas de los mismos.

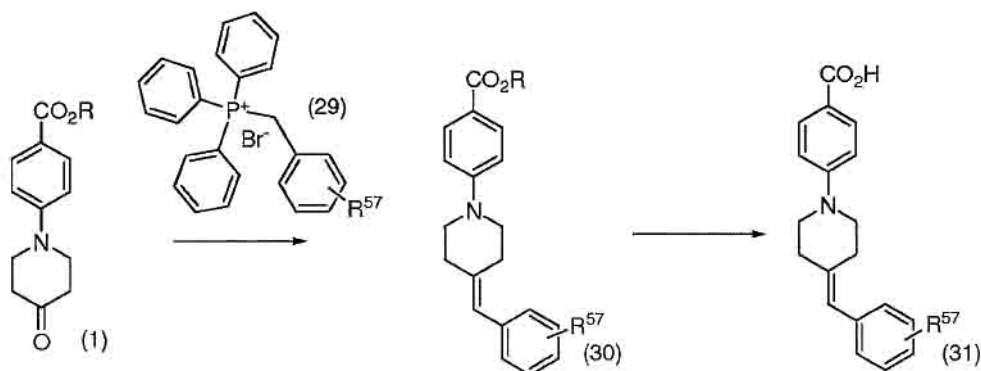
[0276] Los compuestos de fórmula (22) pueden convertirse también en compuestos de fórmula (23) haciendo reaccionar los primeros, cuando X^1 es Cl, F o NO_2 , y compuestos de fórmula $\text{R}^{41}\text{-OH}$ con una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 y mezclas de los mismos.



5 **[0277]** Los compuestos de fórmula (18) pueden hacerse reaccionar con cloruro de mesilo y una base tal como, pero sin limitación, trietilamina, seguida de *N-terc*-butoxicarbonilpiperazina, proporcionando compuestos de fórmula (24). Los compuestos de fórmula (25) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de fórmula (24) con trietilsilano y ácido trifluoroacético. Los compuestos de fórmula (25) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (26) y HK_2PO_4 , proporcionando compuestos de fórmula (27), en un disolvente tal como, pero sin limitación, dimetilsulfóxido. Los compuestos de fórmula (28) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (27) como se describe en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I), como se muestran en el esquema 8, corresponden a compuestos de fórmula (II) según la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo.

15

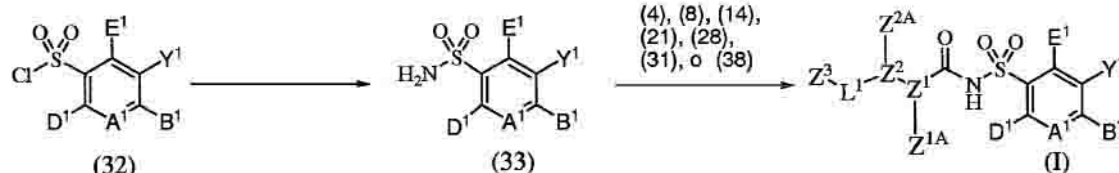
ESQUEMA 7



[0278] Como se muestra en el ESQUEMA 7, los compuestos de fórmula (1) pueden hacerse reaccionar con un bromuro de trifenilfosfonio de fórmula (29) apropiado y una base tal como, pero sin limitación, hidruro de sodio o *n*-butil-litio, proporcionando compuestos de fórmula (30). La reacción se efectúa típicamente en un disolvente tal como THF o DMSO. Los compuestos de fórmula (31) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (30) como se describe en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) según la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo.

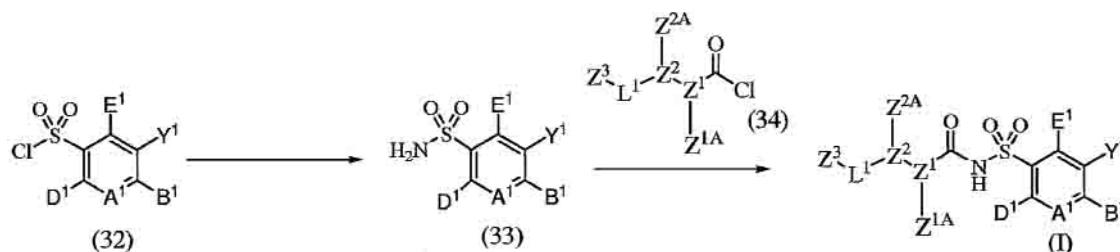
25

ESQUEMA 8



[0279] Como se muestra en el ESQUEMA 8, los compuestos de fórmula (32), que pueden prepararse como se describe en la presente memoria, pueden convertirse en compuestos de fórmula (33) mediante reacción de los primeros con amoniaco. Los compuestos de fórmula (33) pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y compuestos de fórmulas (4), (8), (14), (21), (28), (31) o (38) y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) según la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo. Los ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)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 las mismas.

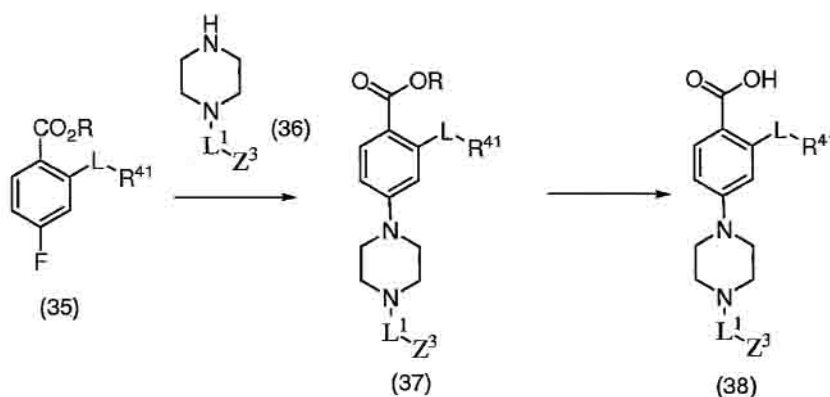
ESQUEMA 9



15

[0280] Los compuestos de fórmula (33), preparados como se describe en el ESQUEMA 8, pueden convertirse también en compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y compuestos de fórmula (34) y una primera base. Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) según la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo. Los ejemplos de primeras bases incluyen, pero sin limitación, hidruro de sodio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina y mezclas de las mismas.

ESQUEMA 10

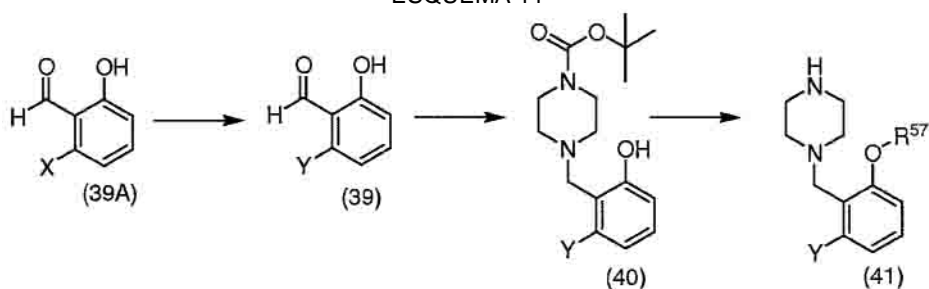


25

[0281] Como se muestra en el ESQUEMA 10, los compuestos de fórmula (35) en la que L es un enlace, alquilo, O, S, S(O), S(O)₂, NH, etc., pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (36), proporcionando compuestos de fórmula (37). La reacción se efectúa típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente tal como, pero sin limitación, dimetilsulfóxido y puede requerir el uso de una base tal como, pero sin limitación, fosfato de potasio, carbonato de potasio y similares. Los compuestos de fórmula (38) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (37) como se describe en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) corresponden a compuestos de fórmula (II) de la presente invención cuando Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes y Z^1 es fenilo.

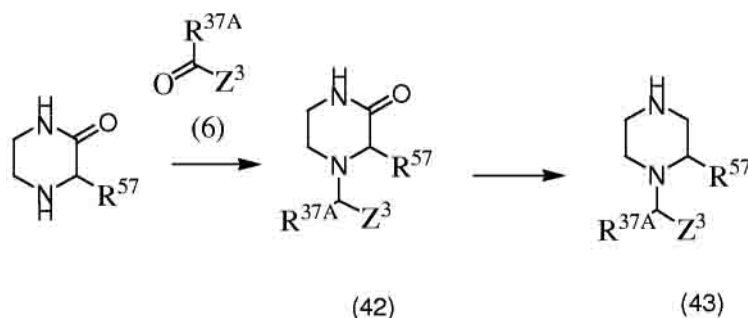
35

ESQUEMA 11



[0282] Los compuestos de fórmula (39), en la que Y es como se describe en la presente memoria para los
 5 sustituyentes en Z³, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (39A), en la que X es un haluro o triflato, e Y-B(OH)₂ usando las condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los especialistas en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de fórmula (39) pueden hacerse reaccionar con piperazino-
 10 1-carboxilato de *tert*-butilo y un agente reductor tal como triacetoxoborohidruro de sodio, proporcionando compuestos de fórmula (40). La reacción se efectúa típicamente en un disolvente tal como, pero sin limitación, cloruro de metileno. Los compuestos de fórmula (41) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (40)
 haciendo reaccionar los últimos con R⁵⁷X, en la que X es un haluro, y NaH en un disolvente tal como *N,N*-
 15 dimetilformamida, y entonces el material resultante puede tratarse con trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano. Los compuestos de fórmula (41) pueden usarse como se describe en el esquema 10, en el que L¹-Z³ es como se muestra en la fórmula (41).

ESQUEMA 12



[0283] Como se muestra en el ESQUEMA 12, pueden hacerse reaccionar piperazino-2-onas en las que R⁵⁷ es
 20 alquilo con compuestos de fórmula (6) y un agente reductor tal como triacetoxoborohidruro de sodio en diclorometano, proporcionando compuestos de fórmula (42). Los compuestos de fórmula (42) pueden reducirse a compuestos de fórmula (43) usando un agente reductor tal como, pero sin limitación, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, pero sin limitación, tetrahidrofurano. Los compuestos de fórmula (43) pueden usarse como se describe en el Esquema 10 en el que L¹-Z³ es como se muestra en la fórmula (43).

[0284] Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y
 fácilmente entendida de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos
 ejemplificados se nombraron usando ACD/ChemSketch versión 5.06 (5 de junio 2001, Advanced Chemistry
 30 Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/Chem-Sketch versión 12.01 (13 de mayo de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los intermedios se nombraron usando ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

EJEMPLO 1

35 4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 1A

40 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0285] Se agitaron 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído (4,1 g), piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,23 g) y triacetoxoborohidruro de sodio (5,61 g) en CH₂Cl₂ (60 ml) durante 24 horas. Se inactivó la reacción con metanol y se
 45 vertió en éter. Se lavó la solución con agua y salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 2-25 %/hexanos.

EJEMPLO 1B

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

- 5 **[0286]** Se agitaron el EJEMPLO 1A (3,0 g) y trietilsilano (1 ml) en CH₂Cl₂ (30 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml) durante 2 horas, se concentró la reacción, se suspendió en éter y se concentró de nuevo. Se incorporó el material a diclorometano (200 ml) y solución de NaHCO₃ (100 ml) y se repartió. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se condensó, dando el compuesto del título.

10 **EJEMPLO 1C**4-(4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo

- 15 **[0287]** Se agitaron 4-bromo-2-fluorobenzoato de *tert*-butilo (14,0 g), el EJEMPLO 1B (16,05 g), Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)) (1,40 g), 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo (1,82 g) y K₃PO₄ (16,2 g) en 1,2-dimetoxietano (300 ml) a 80 °C durante 24 horas. Se enfrió la reacción y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos.

EJEMPLO 1D

20

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de *tert*-butilo

- 25 **[0288]** Se agitaron 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol (167 mg), el EJEMPLO 1C (500 mg) y Cs₂CO₃ (508 mg) en dimetilsulfóxido (5 ml) a 130 °C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla, se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 25 %/hexanos.

EJEMPLO 1E30 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 35 **[0289]** Se agitaron el EJEMPLO 1D (200 mg) y trietilsilano (1 ml) en diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a acetato de etilo, se lavó dos veces con NaH₂PO₄ y salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

EJEMPLO 1F3-Nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

- 40 **[0290]** Se agitaron 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g) y trietilamina (1 g) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 24 horas. Se diluyó la solución con acetato de etilo, se lavó con solución de NaH₂PO₄ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el producto con acetato de etilo.

45 **EJEMPLO 1G**4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-{[3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 50 **[0291]** Se agitaron el EJEMPLO 1E (115 mg), el EJEMPLO 1F (67 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (82 mg) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg) en CH₂Cl₂ (3 ml) durante 24 horas. Se enfrió la reacción y se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0-5 %/acetato de etilo. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,48 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 6,76 (m, 4H), 6,28 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,87 (m, 2H).

EJEMPLO 260 4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-*N*-{[3-(morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida**EJEMPLO 2A**

65 4-(3-Morfolinopropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- [0292]** Se preparó este ejemplo sustituyendo por 3-(*N*-morfolinil)propilamina la 1-(tetrahidropiran-4-

il)metilamina del EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 2B

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0293] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 2A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,60 (s a, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (d, 10 1H), 7,45 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (m, 10H), 2,40 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

EJEMPLO 3

15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 3A

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

[0294] Se añadió gota a gota a 0 °C 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a una suspensión de NaH (17 g) lavado con hexano en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 3B

30 2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

[0295] Se calentaron a 70 °C durante 24 horas el EJEMPLO 3A (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la mezcla. Se añadió éter (4 x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, dando el producto.

35

EJEMPLO 3C

(2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

40 **[0296]** Se añadió lentamente con jeringuilla metanol (25 ml) a una mezcla de LiBH₄ (13 g), EJEMPLO 3B (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos.

45

EJEMPLO 3D

4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo

50 **[0297]** Se añadió cloruro de mesilo (7,5 ml) mediante jeringuilla al EJEMPLO 3C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 minuto. Se añadió *N-tert*-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó la suspensión con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos.

55

EJEMPLO 3E

1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

60 **[0298]** Se agitó el EJEMPLO 3D (1 g) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se suspendió en una mezcla de diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el producto.

65 **EJEMPLO 3F**

5-Bromo-1-(trisisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

[0299] Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml) y, después de 10 minutos, se añadió TIPS-Cl (trisisopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

EJEMPLO 3G

10

1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol

[0300] Se añadió BuLi 2,5 M (30,3 ml) a una mezcla del EJEMPLO 3F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a -78 °C. Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C, se añadió NaOH 1 M (69 ml), seguido de H₂O₂ al 30 % (8,43 ml), y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió Na₂S₂O₃ (10 g) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y NaH₂PO₄ sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

EJEMPLO 3H25 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

[0301] Se agitó durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 3G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K₃PO₄ (9,32 g) en diglima (40 ml) a 115 °C. Se enfrió la solución, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 2-50 %/hexanos.

EJEMPLO 3I35 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0302] Se agitó durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 3H (1,55 g), el EJEMPLO 3E (2,42 g) y HK₂PO₄ (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) a 135 °C. Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó con 3x NaOH 1 M y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10-50 %/hexanos.

EJEMPLO 3J45 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

[0303] Se agitó durante 24 horas el EJEMPLO 3I (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml) a 50 °C. Se enfrió la reacción, se añadió a una solución de NaH₂PO₄ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, dando el producto puro.

50 **EJEMPLO 3K**1-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0304] Se añadieron piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (45,00 g, 225 mmol) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (24,74 g, 247 mmol) a diclorometano (1000 ml). Se añadió triacetoxiborohidruo de sodio (61,90 g, 292 mmol) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extrajo la solución con hidróxido de sodio 1 M y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice con metanol al 10 % (en diclorometano) aumentando a metanol al 20 % (en diclorometano).

60

EJEMPLO 3LDiclorhidrato de 1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-amina

65 **[0305]** Se trató una solución del EJEMPLO 3K (52,57 g, 185 mmol) en diclorometano (900 ml) con HCl acuoso 4 M (462 ml) y se mezcló vigorosamente la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiró el disolvente

a vacío, dando el producto bruto en forma de la sal diclorhidrato, que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 3M

5 3-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

[0306] Se añadió el EJEMPLO 3L (22,12 g, 86 mmol) a 1,4-dioxano (300 ml) y agua (43 ml). Se añadió trietilamina (43,6 ml, 31,6 g, 313 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que el EJEMPLO 3L se hubo disuelto completamente. Se añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y se calentó la mezcla a 90 °C durante 10 16 horas. Se enfrió la mezcla y se retiraron los disolventes a vacío. Se añadió metanol al 10 % (en diclorometano) y se agitó vigorosamente la solución a temperatura ambiente hasta obtener una suspensión fina. Se aisló el sólido por filtración a vacío y se lavó con diclorometano, dando el producto puro.

EJEMPLO 3N

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0307] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 3M el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,05 (m, 10H), 2,73 (m, 4H), 2,17 (m, 10H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 4

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 4A

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

[0308] Se preparó este ejemplo sustituyendo por 4-amino-*N*-metilpiperidina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina del EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 4B

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0309] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 4A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 45 6,20 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,09 (m, 8H), 2,77 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 10H), 1,95 (s, 3H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 5

50 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 5A

55 3-Nitro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

[0310] Se agitó durante una noche una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g) y trietilamina (1 g) en tetrahidrofurano (30 ml), se neutralizó con HCl concentrado y se concentró. Se suspendió el residuo en acetato de etilo y se recogieron los precipitados, se lavaron 60 con agua y se secaron, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 5B

4,4-Dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

65 **[0311]** Se añadió gota a gota 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a 0 °C a una suspensión de

NaH lavada con hexano (17 g) en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el producto.

5

EJEMPLO 5C

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

10 **[0312]** Se calentaron a 70 °C durante 24 horas el EJEMPLO 5B (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la mezcla. Se añadió éter (4 x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, dando el producto.

EJEMPLO 5D

15

(2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

[0313] Se añadió lentamente con una jeringuilla metanol (25 ml) a una mezcla de LiBH₄ (13 g), EJEMPLO 5C (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3x 100 ml). Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos.

20

EJEMPLO 5E

25

4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0314] Se añadió mediante jeringuilla cloruro de mesilo (7,5 ml) al EJEMPLO 5D (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 minuto. Se añadió *N-terc*-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó la suspensión con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos.

30

EJEMPLO 5F

35

1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

[0315] Se agitaron el EJEMPLO 5E (200 mg) y trietilsilano (1 ml) en diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a acetato de etilo, se lavó dos veces con NaH₂PO₄ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

40

EJEMPLO 5G

5-Bromo-1-(triiisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

45

[0316] Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml) y, después de 10 minutos, se añadió TIPS-Cl (triiisopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

50

EJEMPLO 5H

1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol

55

[0317] Se añadió BuLi (30,3 ml) 2,5 M a una mezcla del EJEMPLO 5G (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a -78 °C. Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C, se añadió NaOH 1 M (69 ml), seguido de H₂O₂ al 30 % (8,43 ml), y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió Na₂S₂O₃ (10 g) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y NaH₂PO₄ sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

60

EJEMPLO 5I

65

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

[0318] Se agitó durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 5H (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K₃PO₄ (9,32 g) en diglima (40 ml) a 115 °C. Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 2-50 %/hexanos.

EJEMPLO 5J

10 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0319] Se agitó durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 5I (1,55 g), EJEMPLO 5F (2,42 g) y HK₂PO₄ (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml) a 135 °C. Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó con 3 x NaOH 1 M y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10-50 %/hexanos.

EJEMPLO 5K

20 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

[0320] Se agitaron el EJEMPLO 5J (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml) a 500 °C durante 24 horas. Se enfrió la solución, se añadió a una solución de NaH₂PO₄ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, dando el producto puro.

25

EJEMPLO 5L

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

[0321] Se agitaron el EJEMPLO 5K (3,39 g), el EJEMPLO 5A (1,87 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (2,39 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,09 g) en CH₂Cl₂ (40 ml) durante 24 horas. Se enfrió la reacción y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 25-100 %/hexanos, y entonces con metanol al 10 %/acetato de etilo con 1 % de ácido acético, dando el producto (1,62 g, 32 %) en forma de un sólido blanco. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) 11,65 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

35

EJEMPLO 6

40

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 6A

45

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

[0322] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (1 g, 4,23 mmol), diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina (1 g, 5,32 mmol) y N¹,N¹,N²,N²-tetrametiletano-1,2-diamina (3 ml, 20,01 mmol) en dioxano (10 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 12 horas. Después de este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se filtró la sal a través de un embudo Buchner y se retiró el disolvente a vacío. Se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice (Analogix, SF65-200 g) y se purificó eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano.

EJEMPLO 6B

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0323] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 6A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,05 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

65

EJEMPLO 7 (no reivindicado)

2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-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 **EJEMPLO 7A**

2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

[0324] Se preparó este ejemplo sustituyendo por 2,4-difluorobenzoato de etilo el 2,4-difluorobenzoato de metilo y por 4-hidroxycarbazol el EJEMPLO 3G en el EJEMPLO 3H.

EJEMPLO 7B

15 2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

[0325] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 7A el EJEMPLO 3H en el EJEMPLO 3I.

EJEMPLO 7C

20 Ácido 2-(9*H*-carbazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

[0326] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 7B el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 3J, excepto porque aquí, después de la terminación de la reacción, se añadieron agua y HCl 2 N para ajustar el pH a 2 y se extrajo la sal HCl del producto usando CHCl₃/CH₃OH.

25 **EJEMPLO 7D**

2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-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

30 **[0327]** Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 7C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 4A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G, excepto porque aquí la purificación se realizó mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm, 10 µm y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido fluoroacético al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de una sal bistrifluoroacetato. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,82 (s a, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,70, 9,0 (ambos m a s, 2H total), 8,40 (d, 1H), 8,10 (d a, 1H), 7,90 (d a, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60, 3,30, 3,10, 2,80 (todos m a, 11H total), 2,20, 2,10, 2,00 (todos m a, 8H total), 1,78 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

40 **EJEMPLO 8 (no reivindicado)**

2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-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

45 **EJEMPLO 8A**

3-Nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)benzenosulfonamida

[0328] Se preparó este ejemplo sustituyendo por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 8B

55 2-(9*H*-Carbazol-4-iloxi)-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

[0329] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 7C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 8A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G, excepto porque aquí se realizó la purificación mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm, 10 µm y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de una sal bistrifluoroacetato. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,80 (s a, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,50, 9,25 (ambos m a s, 2H total), 8,58 (t a, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,70, 3,60, 3,20, 3,00 (todos m a, 18H total), 2,18 (m a, 2H), 2,00-180 (cubierta, 8H), 1,42 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

65 **EJEMPLO 9**

trans-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 9A**

trans-4-Morfolinociclohexilcarbamato de *tert*-butilo

[0330] Se agitó durante 16 horas a 70 °C una solución de 4-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (20,32 g, 95 mmol), bis(2-bromoetil)éter (14,30 ml, 114 mmol) y trietilamina (33,0 ml, 237 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución de carbonato de sodio (15 % ac.), se secó y se concentró. Se usó el producto en la siguiente etapa sin purificación.

15 **EJEMPLO 9B**

Diclorhidrato de trans-4-morfolinociclohexanamina

[0331] Se añadió HCl (100 ml, 400 mmol) (4 M en dioxano) a una solución de trans-4-morfolinociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (19,2 g, 67,5 mmol) en diclorometano (100 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con éter, se filtró la sal sólida y se secó en una estufa.

EJEMPLO 9C

25 trans-4-(4-Morfolinociclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0332] Se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente una solución de diclorhidrato de trans-4-morfolinociclohexanamina (5 g, 19,44 mmol), 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (4,32 g, 19,63 mmol) y trietilamina (20 ml, 143 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml). Se filtró el producto sólido, se lavó con tetrahidrofurano, éter y diclorometano (3 x) y se secó a vacío.

EJEMPLO 9D

35 trans-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0333] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 9C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,61 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,15 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 10

45 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-metoxietil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 10A

50 4-(2-Metoxietilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0334] Se preparó este ejemplo sustituyendo por 2-metoxietilamina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 10B

60 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-metoxietil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0335] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 10A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s a, 1H), 8,58-8,49 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,61-3,51 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 11

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-((3S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 11A

(S)-3-Nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida y (R)-3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida

10

[0336] Se preparó este ejemplo sustituyendo por (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 11B

15

(S)-3-Nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida

[0337] Se resolvió la mezcla racémica del EJEMPLO 11A mediante SFC quiral en una columna AD (21 mm de d.i. x 250 mm de longitud) usando un gradiente de 10-30 % de dietilamina al 0,1 % en metanol con CO₂ durante 15 minutos (temperatura de estufa: 40 °C; caudal: 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título.

20

EJEMPLO 11C

(R)-3-Nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida

25

[0338] Se resolvió la mezcla racémica del EJEMPLO 11A mediante SFC quiral en una columna AD (21 mm de d.i. x 250 mm de longitud) usando un gradiente de 10-30 % de dietilamina al 0,1 % en metanol con CO₂ durante 15 minutos (temperatura de estufa: 40 °C; caudal: 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 11D

30

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-((3S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0339] Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (24,07 mg, 0,13 mmol) a una mezcla del EJEMPLO 3J (59,8 mg, 0,105 mmol), el EJEMPLO 11B (33 mg, 0,105 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (38,4 mg, 0,314 mmol) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 40-60 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,40 (s a, 1H), 8,53-8,58 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,02-7,09 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 3H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,09-2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,25-1,34 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

40

45

EJEMPLO 12

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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

50

EJEMPLO 12A

4-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

55

[0340] Se trató (1,4-dioxan-2-il)metanol (380 mg, 3,22 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) con hidruro de sodio (al 60 %) (245 mg, 6,13 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (675 mg, 3,06 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió otra porción de hidruro de sodio (al 60 %) (245 mg, 6,13 mmol).

Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y se inactivó con agua con hielo (3 ml). Se filtró la mezcla turbia y se concentró el filtrado. Se trituró el residuo con metanol, dando el compuesto del título.

60

EJEMPLO 12B

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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

65

[0341] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 12A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,42 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,05-3,17 (m, 4H), 2,83 (s a, 2H), 2,27 (s a, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 13

10 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0342] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 11C en lugar del EJEMPLO 11B. Los espectros de RMN de protón del EJEMPLO 13 y el EJEMPLO 11D son idénticos. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,40 (s a, 1H), 8,53-8,58 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,02-7,09 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,69-3,73 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 3H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,09-2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,25-1,34 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

20

EJEMPLO 14

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-(2-naftilsulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

[0343] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando naftaleno-2-sulfonamida (47 mg, 0,227 mmol) en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,82 (s, 1H), 11,69 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,97 (dd, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,10-2,20 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

30

EJEMPLO 15

4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

EJEMPLO 15A

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

40

[0344] Se añadió una solución de 2,2-dimetildihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a una suspensión de NaH lavado con hexano (0,72 g, al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota por jeringuilla carbonato de dimetilo (6,31 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h. La LC/MS mostró el producto esperado como producto mayoritario. Se acidificó la mezcla con HCl al 5 %, se extrajo con diclorometano (100 ml x 3), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación, se cargó el producto bruto en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10 % en hexano, dando el producto.

45

EJEMPLO 15B

6,6-Dimetil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carboxilato de metilo

50

[0345] Se añadió el EJEMPLO 15A (3,2 g) a una suspensión agitada enfriada (0 °C) de NaH (0,983 g, al 60 % en aceite mineral) en éter (50 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos antes de la adición de Tf₂O (4,2 ml). Se agitó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla con éter (200 ml) y se lavó con HCl al 5 %, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, la evaporación del disolvente dio el producto bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

55

EJEMPLO 15C

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

60

[0346] Se añadió Na₂CO₃ 2 N (10 ml) a una solución del EJEMPLO 15B (2,88 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,88 g) y Pd(Ph₃P)₄ (0,578 g) en tolueno (40 ml) y etanol (10 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante una noche. Se diluyó la mezcla con éter (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, se cargó el residuo en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 3 % en hexano, dando el

65

producto.

EJEMPLO 15D

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

[0347] Se añadió LiAlH₄ (1,2 g) a una solución del EJEMPLO 15C (1,6 g) en éter (20 ml). Se agitó la mezcla durante 4 horas. Se acidificó la mezcla cuidadosamente con HCl al 5 %, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, se cargó el producto bruto en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10 % en hexano, dando el producto.

EJEMPLO 15E

15 4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-carbaldehído

[0348] Se añadió dimetilsulfóxido (6,12 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (1,1 g) en diclorometano (30 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla a la temperatura durante 30 minutos y se añadió entonces una solución del EJEMPLO 15D (1,2 g) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 horas antes de la adición de trietilamina (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche y se dejó elevar la temperatura hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con éter (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo al 5 % en hexano) dieron el producto.

EJEMPLO 15F

25 2-(1*H*-Pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0349] Se calentó a 110 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 3H (20,5 g) y piperazina (37,0 g) en dimetilsulfóxido (200 ml), y se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua (1 l), se extrajo tres veces con diclorometano y se lavaron los extractos combinados con 2 x agua y salmuera, se filtraron y se concentraron, dando el producto puro.

EJEMPLO 15G

35 2-(1*H*-Pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0350] Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg) a una solución del EJEMPLO 15E (100 mg) y el EJEMPLO 15F (177 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH al 2 %, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío. Se cargó el residuo en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en hexano, dando el producto puro.

EJEMPLO 15H

45 Ácido 2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

[0351] Se añadió LiOH·H₂O (126 mg) a una solución del EJEMPLO 15G (254 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se neutralizó entonces la mezcla con HCl al 5 % y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Después de lavar con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto.

EJEMPLO 15I

55 4-(4-([4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0352] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G, sustituyendo por el EJEMPLO 1E el EJEMPLO 15H. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s a, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,14 (m, 5H), 1,92 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,10 (s, 6H).

EJEMPLO 16

65 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-

[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 16A

5 4-(2-Metoxietilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

[0353] Se calentó a 55 °C durante 3 horas una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (1,536 g, 5 mmol), 2-metoxietanamina (0,376 g, 5 mmol) y trietilamina (1,939 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se diluyó la solución con acetato de etilo, se lavó con agua y 10 salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró el filtrado. Se usó el material bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 16B

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0354] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 16A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s a, 1H), 8,14 (m 1H), 8,03 (d, 20 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 17

25 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-([4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)benzamida

EJEMPLO 17A

30 4-((Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

[0355] Se preparó este ejemplo sustituyendo por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina la 2-metoxietanamina en el EJEMPLO 16A.

35 **EJEMPLO 17B**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-([4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)benzamida

40 **[0356]** Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 17A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,70 (s a, 1H), 8,15 (m 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 1 H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

45

EJEMPLO 18 (no reivindicado)

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-([3-nitro-4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

50

EJEMPLO 18A

2-(1*H*-Indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

55 **[0357]** Se agitó a 115 °C durante 24 horas una mezcla de 5-hidroxiindol (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K₃PO₄ (9,32 g) en diglima (40 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 2-50 %/hexanos.

60 **EJEMPLO 18B**

2-(1*H*-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0358] Se agitó a 135 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 18A (1,7 g), el EJEMPLO 3E (1,8 g) y 65 HK₂PO₄ (1,21 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó con 3x NaOH 1 M y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al

10-50 %/hexanos.

EJEMPLO 18C

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

[0359] Se agitó a 50 °C durante 24 horas el EJEMPLO 18B (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml). Se enfrió la reacción, se añadió a una solución de NaH₂PO₄ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, dando el producto puro.

10

EJEMPLO 18D

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida

15

[0360] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D reemplazando el EJEMPLO 3J por el EJEMPLO 18C, y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 11B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,18 (s, 2H), 8,59-8,64 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 5H), 1,68-1,94 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

20

EJEMPLO 19 (no reivindicado)

trans-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-[(4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

25

[0361] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D reemplazando el EJEMPLO 11B por el EJEMPLO 9B y el EJEMPLO 3J por el EJEMPLO 18C. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,2 (s, 1H), 9,29 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J*=9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, *J*=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,90 (d, *J*=9,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J*=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,55 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,33-3,43 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 2,16-2,29 (m, 3H), 2,09-2,14 (m, 4H), 2,05 (d, *J*=11,9 Hz, 2H), 1,97 (d, *J*=1,8 Hz, 2H), 1,87 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 1,19-1,42 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

30

EJEMPLO 20 (no reivindicado)

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-[(4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

40

[0362] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D reemplazando el EJEMPLO 11B por el EJEMPLO 10A y el EJEMPLO 3J por el EJEMPLO 18C. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,20 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,08 (m, 4H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

45

EJEMPLO 21 (no reivindicado)

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-[(3-nitro-4-[(3*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

50

[0363] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D reemplazando el EJEMPLO 3J por el EJEMPLO 18C. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,53-8,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 6,82-6,92 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,09-2,23 (m, 6H), 1,78-1,98 (m, 4H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,37 (t, 2H), 1,22-1,33 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

55

EJEMPLO 22 (no reivindicado)

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-[(3-nitro-4-[(3*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

60

[0364] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 11C en lugar del EJEMPLO 11B, y el EJEMPLO 18C en lugar del EJEMPLO 3J. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,53-8,65 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 6,82-6,92 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,68-3,82 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,13-3,22 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,09-2,23 (m, 6H), 1,78-1,98 (m, 4H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,37

65

(t, 2H), 1,22-1,33 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 23 (no reivindicado)

5 4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil sulfonil)benzamida

EJEMPLO 23A

10 2-(1*H*-Indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0365] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 15F reemplazando el EJEMPLO 3H por el EJEMPLO 18A.

15 **EJEMPLO 23B**

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

[0366] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 15G reemplazando el EJEMPLO 20 15F por el EJEMPLO 23A.

EJEMPLO 23C

25 Ácido 2-(1*H*-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

[0367] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 15H reemplazando el EJEMPLO 15G por el EJEMPLO 23B.

EJEMPLO 23D

30 4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

[0368] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D reemplazando el EJEMPLO 35 11B por el EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3J por el EJEMPLO 23C. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,20 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,25 (m, 4H), 1,17 (s, 6H).

40 **EJEMPLO 24**

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45 **EJEMPLO 24A**

3-Nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

[0369] Se trató (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (2,0 g) en tetrahydrofurano (20 ml) con NaH al 60 % (1,377 g). Se agitó la solución durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a esta solución en porciones 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,84 g). Se agitó la reacción durante otras 2 horas. Se vertió la mezcla en agua, se neutralizó con HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-60 % en hexanos.

55

EJEMPLO 24B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60

[0370] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 24A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 1H), 1,33-1,40 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

65

EJEMPLO 25

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 25A

4-((1,4-Dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 **[0371]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1F usando (1,4-dioxan-2-il)metanamina en lugar de (tetrahidropiran-4-il)metanamina.

EJEMPLO 25B

15 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0372] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 25A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,53-8,59 (m, 2H),

20 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,75-3,86 (m, 3H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 26

25

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 26A

30

3-Nitro-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzenosulfonamida

[0373] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2,2,2-trifluoroetanamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

35

EJEMPLO 26B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

[0374] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 26A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,61 (dd, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

45

EJEMPLO 27

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

EJEMPLO 27A

3-Nitro-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzenosulfonamida

55 **[0375]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3,3,3-trifluoropropan-1-amina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 27B

60 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0376] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 27A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,47 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,59 (c, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (m, 6H).

65

EJEMPLO 28

5 [4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 28A

10 (S)-4-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0377] Se resolvió la mezcla racémica del EJEMPLO 12A en una columna AD quiral de SFC, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 28B

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0378] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 28A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,18-2,39 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 29

cis-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 29A

cis-4-((4-Metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0379] Se trataron 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,098 g) y el EJEMPLO 34A (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (0,871 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía en fase inversa, se eluyó con acetonitrilo al 40-55 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua durante 25 min, dando el isómero *cis*, EJEMPLO 29A, y el isómero *trans*, EJEMPLO 34B.

EJEMPLO 29B

40 cis-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0380] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 29A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,53-8,63 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,00-7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (dd, 2H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23-1,42 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 30

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 30A

(*R*)-4-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0381] Se resolvió la mezcla racémica del EJEMPLO 12A en una columna AD quiral de SFC, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 30B

65 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0382] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 30A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,18-2,39 (m, 5 3H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 31

4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0383] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 25A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 11,46 (m, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,51 (m, 6H), 3,05 (m, 4H), 2,17 (m, 3H), 1,17 (s, 6H).

EJEMPLO 32

20 4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0384] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 12A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,20 (m, 6H).

EJEMPLO 33

30 trans-4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0385] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 9C, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,63 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,17 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,43 (m, 6H), 1,17 (m, 6H).

EJEMPLO 34

trans-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}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 34A

(4-Metoxiciclohexil)metanamina

[0386] Se trató (4-metoxifenil)metanamina (1 g, 1,29 mmol) en etanol (10 ml) con Rh-Al₂O₃ al 5 % (998 mg, 0,048 mmol) en atmósfera de H₂ (3447 kPa) a 50 °C durante 16 horas. Se añadió Rh-Al₂O₃ al 5 % adicional (0,4 g). Se agitó la mezcla resultante en atmósfera de H₂ (3447 kPa) a 60 °C durante 2 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado, proporcionando una mezcla de productos *cis* y *trans* en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 34B

trans-4-((4-Metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0387] Se trataron 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,098 g) y el EJEMPLO 34A (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (0,871 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción, se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa y se eluyó con acetonitrilo al 40-55 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua durante 25 minutos.

EJEMPLO 34C

65 trans-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0388] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 34B en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,52-8,62 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,02-7,09 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,21-3,27 (m, 5H), 3,02-3,12 (m, 5H), 2,75 (s, 2H), 2,20 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,93-2,04 (m, 4H), 1,79 (d, 2H), 1,55-1,65 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,97-1,12 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 35

10

4-(4-([4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0389] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 36C, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,16 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).

EJEMPLO 36

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 36A

[0390] Se enfrió a 0 °C cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (8,2 g) en metanol (20 ml). Se añadió a esta solución NH₃ 7 N en metanol (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se retiró el disolvente a baja temperatura y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el sólido por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 20-100 % en hexanos, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 36B

35

[0391] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 36A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 36C

40

[0392] Se desgasificó una mezcla del EJEMPLO 36B (0,702 g), dicianocinc (0,129 g) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (0,231 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) mediante ciclos de vacío/nitrógeno tres veces. Se calentó a 120 °C durante 3 horas la mezcla de reacción. Después de enfriar, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-60 % en hexanos, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 36D

50 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0393] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 36C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,33-1,40 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 37

60

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 37A

65

1,6-Dioxaespiro[2.5]octano-2-carbonitrilo

[0394] Se agitó durante 10 minutos una mezcla de tetrahidropiran-4-ona (10 ml) y cloroacetnitrilo (6,4 ml) en *terc*-butanol (10 ml). Se añadió a esta solución una solución de *terc*-butóxido de potasio (12,11 g) en 200 ml de *terc*-butanol a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, se diluyó con 5 agua y se inactivó lentamente con HCl 1 N. Se retiró parcialmente el disolvente mediante rotavapor. Se extrajo entonces con éter (5 x 200 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentró y se purificó el filtrado mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo:hexanos 3:7 a 1:1, proporcionando el compuesto del título.

10 **EJEMPLO 37B**

2-(4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-hidroxiacetnitrilo

[0395] Se trató gota a gota a 0 °C el EJEMPLO 37A (11,5 g) en diclorometano (40 ml) en un frasco de polipropileno con fluoruro de hidrógeno al 70 %-piridina (10,4 ml). Se dejó calentar la solución a temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó durante 1,5 horas adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. Se usó cuidadosamente NaHCO₃ sólido adicional hasta que se detuvo el burbujeo. Se aisló la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional tres veces (150 ml cada vez). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl al 5 % (50 ml cada vez, dos veces), 20 salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa.

EJEMPLO 37C

25 (4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol

[0396] Se enfrió a 0 °C el EJEMPLO 37B (11,7 g, 74 mmol) en 2-propanol (150 ml) y agua (37,5 ml). Se añadió a esta solución NaBH₄ (4,20 g, 111 mmol). Se agitó la solución y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se inactivó con acetona y se agitó durante otra hora. Se separó el líquido transparente del sólido 30 mediante decantación. Se usó acetato de etilo adicional (2 x 100 ml) para lavar el sólido y se decantó la mezcla. Se concentraron las soluciones orgánicas combinadas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 37D

35 4-((4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0397] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 37C el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

40

EJEMPLO 37E

45 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

[0398] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 37D en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (dimetilsulfóxido-*d*₆). 11,64 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,01 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9, 1,98 Hz, 1H), 6,37-6,38 (m, 1H), 6,19 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 20,75 Hz, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,07 (a, 4H), 2,80 (a, 2H), 2,25 (a, 50 4H), 2,13 (a, 2H), 1,81-1,94 (m, 6H), 1,38 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 38

55 *N*-([3-(Aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 38A

60 3-Ciano-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

60

[0399] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-ciano-4-fluorobenzenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 38B

65

5-Sulfamoil-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzamida

[0400] Se añadió peróxido de hidrógeno (al 30 % en agua, 2 ml) a una solución del EJEMPLO 38A (0,455 g) en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), seguido de NaOH acuoso 1 N (1,024 ml), y se calentó a 35 °C durante 3 horas. Se vertió la reacción en diclorometano (50 ml) y HCl acuoso 1 N (25 ml). Se extrajo la fase acuosa con 5 diclorometano (3 x 50 ml). Se recogió el precipitado contenido en las fases orgánicas combinadas por filtración, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 38C

10 *N*-{[3-(Aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0401] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 38B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,79-11,70 (m, 1H), 15 1166-11,54 (m, 1H), 9,29-9,08 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,03 (d, 6H), 3,74-3,52 (m, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,11-2,90 (m, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,79-1,58 (m, 2H), 1,24 (s, 5H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 39

20 *cis*-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 39A

25 *cis*-4-Morfolinociclohexilcarbamato de *terc*-butilo

[0402] Se añadió metanol (10 ml) a una solución de morfolina (4,08 g) y 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (10 g) agitada durante 24 horas a temperatura ambiente en isopropóxido de titanio (IV) (27,5 ml), seguido de la 30 adición cuidadosa de borohidruro de sodio (3,55 g). Se inactivó la mezcla de reacción con solución de agua/NaOH, se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se separó del producto el isómero *trans* y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 50-100 % en hexanos), proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 39B

Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de *cis*-4-morfolinociclohexanamina

[0403] Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución del EJEMPLO 39A (2,43 g) en diclorometano (15 40 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se usó el producto bruto sin purificación.

EJEMPLO 39C

45 4-(*cis*-4-Morfolinociclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0404] Se agitó durante 3 días a temperatura ambiente una solución del EJEMPLO 39B (0,40 g), 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,478 g) y trietilamina (2 ml) en tetrahidrofurano (10 ml). Se concentró la mezcla de 50 reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-30 %/diclorometano), proporcionando el producto.

EJEMPLO 39D

55 *cis*-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0405] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 39C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,48-6,55 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 60 5H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,41-2,48 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,09-2,16 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 40

65 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 40A

5,6-Dicloropiridin-3-sulfonamida

5

[0406] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo el cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo en el EJEMPLO 36A.

EJEMPLO 40B

10

5-Cloro-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0407] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

15

EJEMPLO 40C4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

[0408] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (s m a, 4H), 2,90 (s m a, 2H), 2,35 (s m a, 4H), 2,17 (m a, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,35 (ddd, 2H), 0,93 (s, 6H).

25

EJEMPLO 414-(4-([4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

[0409] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 15H el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 40B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (s m a, 4H), 2,90 (s m a, 2H), 2,27 (s m a, 4H), 2,17 (m a, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,35 (ddd, 2H), 0,97 (s, 6H).

35

EJEMPLO 424-(4-([4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}benzamida

40

EJEMPLO 42A4-((Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

45

[0410] Se calentó a 90 °C durante una noche una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (1,056 g), (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina (0,5 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,68 g) en solución de dimetilsulfóxido anhidro (15 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, procurando el compuesto del título.

50

EJEMPLO 42B4-(4-([4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}benzamida

55

[0411] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 42A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,73 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,19 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,20 (m, 7H), 1,85 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

60

EJEMPLO 43

65

4-(4-([4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[4-

[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]benzamida

[0412] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 17A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,48 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 44

10 trans-4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 44A

15 trans-4-(4-Morfolinociclohexilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

[0413] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 16A reemplazando la 2-metoxietanamina por el EJEMPLO 9B.

EJEMPLO 44B

25 trans-4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0414] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 44A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 1,91 (m, 5H), 1,34 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

EJEMPLO 45

35 4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 45A

40 4-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

[0415] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 16A reemplazando la 2-metoxietanamina por 1-metil-4-aminopiperidina.

EJEMPLO 45B

45 4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0416] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 45A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,65 (dd, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,98 (m, 5H), 2,88 (m, 5H), 2,67 (s, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,68 (m, 1H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 46

55 5-({4-({4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonyl)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida

60 5-Sulfamoil-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)nicotinamida

[0417] Se añadió peróxido de hidrógeno (al 30 % en agua, 0,5 ml) al EJEMPLO 36C (0,025 g) en etanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), seguido de hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,056 ml) y entonces 1 ml más de tetrahidrofurano. Se calentó a 45 °C durante 2 horas la reacción, se enfrió, se inactivó con HCl acuoso 1 N (5 ml) y se extrajo el producto con diclorometano (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 46B

5-({[4-(4-{{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonyl)-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida

[0418] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 46A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,31-10,09 (m, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,93-8,81 (m, 1H), 8,28-8,18 (m, 1H), 8,03-7,87 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 10 6,91 (d, 2H), 6,59-6,48 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,13-2,99 (m, 4H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,19 (s, 4H), 1,86 (s, 5H), 1,61-1,35 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 47

15 *N*-({5-Bromo-6-{{(1-metilpiperidin-4-il)metoxil}piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 47A

20 5-Bromo-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0419] Se añadió hidruro de sodio (0,136 g) a (1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,109 g) en tetrahydrofurano (2 ml). Después de 30 minutos, se añadió el EJEMPLO 36A (0,230 g) en forma de una solución en tetrahydrofurano (1 ml) y se calentó a 50 °C la reacción. Después de 4 horas, se enfrió la reacción, se vertió en agua (10 ml) y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, dando el compuesto del título. 25 diclorometano (50 ml) y se ajustó el pH a pH 8. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 50 ml) y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 47B

30 *N*-({5-Bromo-6-{{(1-metilpiperidin-4-il)metoxil}piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0420] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 47A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,33 (dd, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,73 (d, *J* = 8,2, 5H), 2,20 (s, 6H), 1,93 (d, 4H), 1,54 (s, 1H), 1,39 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,93 (s, 6H). 35

EJEMPLO 48

4-(4-{{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-{{(1-metilpiperidin-4-il)metoxil}-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 48A

4-((1-Metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0421] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1-metilpiperidin-4-il)metanol el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A. 50

EJEMPLO 48B

4-(4-{{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-{{(1-metilpiperidin-4-il)metoxil}-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida 55

[0422] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 48A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,00 (m, 7H), 6,70-6,56 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 60 6,24 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,72 (d, 5H), 2,21 (s, 6H), 1,96 (s, 5H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 49

65 4-(4-{{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{{5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 49A

6-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-5-bromopiridin-3-sulfonamida

5

[0423] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1,4-dioxan-2-il)metanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 36A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 49B

10

6-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-5-cianopiridin-3-sulfonamida

[0424] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 49A el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 36C.

15

EJEMPLO 49C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

[0425] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 49B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

25

EJEMPLO 50

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

[0426] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 49A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

35

EJEMPLO 51

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

EJEMPLO 51A

[0427] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 12A reemplazando el (1,4-dioxan-2-il)metanol por (2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol.

45

EJEMPLO 51B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

[0428] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 51A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,03 (d, 4H), 7,47-7,58 (m, 6H), 7,31-7,42 (m, 6H), 7,04 (d, 4H), 6,68 (dd, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,20 (d, 2H), 3,96-4,09 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,09-2,37 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 (m, 8H), 0,92 (s, 6H).

55

EJEMPLO 52

60

N-([3-Cloro-5-ciano-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 52A

65

3-Ciano-4-fluorobencenosulfonamida

[0429] Se trató cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,1 g) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C gota a gota con solución de amoníaco 7 M en metanol (3,57 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se retiró una pequeña cantidad de sólido por filtración y se desechó. Se concentró el filtrado, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se trituró con dietiléter, dando el producto.

EJEMPLO 52B

3-Ciano-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

10

[0430] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 52A la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 52C

3-Cloro-5-ciano-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

[0431] Se trató el EJEMPLO 52B (0,148 g) en acetonitrilo (5 ml) con *N*-clorosuccinimida (0,080 g), se calentó a 60 °C durante 3 horas y se filtró retirando una pequeña cantidad de sólido. Se concentró el filtrado y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 3-15 % en diclorometano como eluyente. Se suspendió el sólido obtenido en agua, se filtró, se aclaró con agua adicional y se secó a vacío, dando el producto.

EJEMPLO 52D

25

N-((3-Cloro-5-ciano-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0432] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 52C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,70 (s, 1H), 11,41 (s a, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (dd, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,23 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 53

N-((4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 53A

N-[(4-Cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0433] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 53B

N-((4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0434] Se cargó un matraz de fondo redondo de 5 ml con el EJEMPLO 53A (120 mg), 1-acetilpiperidin-4-amina (28 mg) y trietilamina (0,064 ml) en dioxano (2 ml). Se calentó a 90 °C durante 24 horas la mezcla de reacción. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió a una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con metanol al 0-5 % en diclorometano. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s a, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,87-2,70 (m, 4H), 2,29-2,10 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

60

EJEMPLO 54

N-([2-cloro-5-fluoro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

EJEMPLO 54A

2-Cloro-5-fluoro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

[0435] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-cloro-4,5-difluorobencenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 54

10 *N*-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0436] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 54A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,76 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 55

20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-morfolin-4-ilpropil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0437] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 2A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s a, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,61 (t, 4H), 3,43 (c, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,06 (s a, 4H), 2,73 (s a, 2H), 2,47 (s a, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 56

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 56A

5-Bromo-6-((4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0438] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 37C el tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 36A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 56B

[0439] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 56A el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 36C.

EJEMPLO 56C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0440] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 56B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35-7,37 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,76-3,80 (s, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,01-3,10 (m, 4H), 2,14-2,18 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,87 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 57

60 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoksi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 57A

65 5-Bromo-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

[0441] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-morfolinoetanol el tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 36A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 57B

5 5-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

[0442] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 57A el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 36B.

10 **EJEMPLO 57C**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletexi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 **[0443]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 57B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

20 **EJEMPLO 58**

N-([3-Cloro-4-([2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonil)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25 **EJEMPLO 58A**

3-Cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etiltio)benzenosulfonamida

30 **[0444]** Se añadió hidruro de sodio (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) en un tubo de microondas de 25 ml, dando una suspensión. Se añadió lentamente 2-(2-metoxietoxi)etanotiol (1 g). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió lentamente 3-cloro-4-fluorobenzenosulfonamida (1,54 g) disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano. Se calentó la mezcla a 110 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. Se añadió agua, se extrajo el producto con éter (20 ml x3), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en hexano.

EJEMPLO 58B

3-Cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etilsulfonil)benzenosulfonamida

40 **[0445]** Se suspendió el EJEMPLO 58A (0,15 g) en ácido acético (3 ml). Se añadió lentamente ácido peracético (0,4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se vertió entonces en una solución de Na₂S₂O₃ y se precipitó el producto. Después de la filtración y lavado con agua, se secó el producto a vacío.

45 **EJEMPLO 58C**

N-([3-Cloro-4-([2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonil)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50 **[0446]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 58B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,52 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,06 (m, 5H), 3,01 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 59

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonil)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **EJEMPLO 59A**

4-(2-(2-Metoxietoxi)etiltio)-3-nitrobenzenosulfonamida

65 **[0447]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por 3-cloro-4-

fluorobencenosulfonamida en el EJEMPLO 58A.

EJEMPLO 59B

5 4-(2-(2-Metoxietoxi)etilsulfonyl)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0448] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 59A el EJEMPLO 58A en el EJEMPLO 58B.

EJEMPLO 59C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonyl)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 **[0449]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 59B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

EJEMPLO 60

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-morfolin-4-ilciclohexil]oxi)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 60A

trans-4-(4-Aminociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0450] Se añadió hidruro de sodio (0,186 g) a una solución de 4-hidroxyciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (0,250 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,256 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (1 ml). Se calentó la reacción a 60 °C durante 1,5 horas, se enfrió y se vertió en una mezcla de diclorometano (100 ml) y agua (25 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH~4 con HCl acuoso 1 N y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en gel de sílice (GraceResolv 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5 %/diclorometano durante 30 minutos. Se trató el sólido con HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 60B

40 4-(trans-4-Morfolinociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0451] Se añadió trietilamina (0,338 ml) al EJEMPLO 60A (0,220 g) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,177 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y se calentó la reacción a 70 °C durante 5 horas. Se enfrió la reacción y se retiró el precipitado resultante por filtración. Se concentró la reacción, se cargó en gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5 %/diclorometano, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 60C

50 trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-morfolin-4-ilciclohexil]oxi)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0452] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 60B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,34 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,69-4,47 (m, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,22 (s, 9H), 1,96 (s, 4H), 1,39 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 61

60 *N*-([5-Bromo-6-([1-tetrahydro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 61A

65 5-Bromo-6-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)piridin-3-sulfonamida

[0453] Se calentó a 110 °C durante una noche una mezcla del EJEMPLO 36A (1,0 g), el EJEMPLO 3L (0,95 g) y trietilamina (3,08 ml) en dioxano anhidro (20 ml). Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol al 2-8 %/diclorometano, dando el compuesto del título.

5

EJEMPLO 61B

N-((5-Bromo-6-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10

[0454] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 61A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,01 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

15

EJEMPLO 62

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

EJEMPLO 62A

4-(2-cianoetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25

[0455] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-aminopropanonitrilo el EJEMPLO 39B en el EJEMPLO 39C.

EJEMPLO 62B

30

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0456] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 62A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (501 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,04 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,04 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (ddd, 2H), 7,07 (ddd, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 3,83 (c, 2H), 3,07 (d, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,11-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

35

EJEMPLO 63

cis-4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

[0457] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 15H el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 39C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (501 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,09 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (dt, 2H), 7,46 (ddd, 2H), 7,12 (ddd, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,69-3,73 (m, 4H), 3,68 (s, 1H), 2,95-3,02 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,40-2,46 (m, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,08-2,15 (m, 5H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,29 (s, 6H).

50

EJEMPLO 64

trans-*N*-[4-((4-[Bis(ciclopropilmetil)amino]ciclohexil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 64A

(*trans*)-4-(Bis(ciclopropilmetil)amino)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

60

[0458] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por ciclopropanocarbaldéhidó el 4'-clorobifenil-2-carboxaldéhidó y por (*trans*)-4-aminociclohexilcarbamato de *terc*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 64B

65

Diclorhidrato de (*trans*)-*N*¹,*N*¹-bis(ciclopropilmetil)ciclohexano-1,4-diamina

[0459] Se añadió cloruro de hidrógeno (10 ml, 4 M en dioxano) a una solución del EJEMPLO 64A (1,4 g) en diclorometano (10 ml) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con éter y se filtró el producto puro.

5

EJEMPLO 64C

trans-4-(4-(Bis(ciclopropilmetil)amino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 **[0460]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 64B el EJEMPLO 39B en el EJEMPLO 39C.

EJEMPLO 64D

15 trans-*N*-{[4-({4-[Bis(ciclopropilmetil)amino]ciclohexil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0461] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 64C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,47 (d, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,11-2,16 (m, 4H), 2,08 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,26-1,35 (m, 4H), 0,90-0,98 (m, 8H), 0,50-0,56 (m, 4H), 0,18-0,23 (m, 4H).

25 **EJEMPLO 65**

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **EJEMPLO 65A**

4-((1-Metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0462] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-aminometil-1-metilpiperidina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

35

EJEMPLO 65B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

[0463] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 65A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, diclorometano-*d*₂) δ 9,57 (s a, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 6H), 2,16-2,02 (m, 3H), 1,97 (s a, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

45

EJEMPLO 66

50 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-((morfolin-3-ilmetil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 66A

55 3-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

[0464] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

60 **EJEMPLO 66B**

3-((4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

65 **[0465]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 66A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1F, con la excepción de que el producto se purificó en una columna

de gel de sílice eluida con metanol al 4 % en diclorometano.

EJEMPLO 66C

5 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-[(morfolin-3-ilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0466] Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del EJEMPLO 66B en mezcla al 50 % de ácido trifluoroacético y diclorometano. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo en una HPLC de fase
10 inversa usando un gradiente de acetonitrilo al 20-80 % en agua que contiene acetato de amonio 10 mM. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,91 (t, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,20-2,12 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

EJEMPLO 67

4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

[0467] Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO 1F por el EJEMPLO 15H y el EJEMPLO 6A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,85 (m, 5H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,20 (s, 6H).

25

EJEMPLO 68

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

EJEMPLO 68A

4-Morfolinobut-2-in-1-ol

35 **[0468]** Se añadió 4-clorobut-2-in-1-ol (2,09 g) en tolueno (5 ml) a una solución de morfolina (4,36 g) en tolueno (15 ml). Se agitó a 85 °C durante 3 horas la solución. Después de enfriar, se filtró el sólido. Se sometió el filtrado a destilación a vacío, dando el compuesto del título puro.

EJEMPLO 68B

40

4-(4-Morfolinobut-2-iniloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0469] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 68A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

45

EJEMPLO 68C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

[0470] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 68B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,47-7,53 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,84 (s a, 2H), 2,23-2,40 (m, 6H), 2,12-2,18 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

55

EJEMPLO 69

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-etinil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60

EJEMPLO 69A

6-((Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-5-((trisisopropilsilil)etinil)piridin-3-sulfonamida

65 **[0471]** Se combinaron el EJEMPLO 36B (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 purgaron con nitrógeno y se agitaron

durante 2 minutos. Se añadió (triisopropilsilil)acetileno (0,135 ml) y se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno de nuevo, se calentó a 60 °C durante una 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 10-30 % en hexanos como eluyente, dando el producto.

5

EJEMPLO 69B

5-Etinil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- 10 **[0472]** Se trató el EJEMPLO 69A (0,205 g) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,906 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (1 M en tetrahidrofurano, 1,8 ml) y se calentó la mezcla a 40 °C durante 45 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio sólido (0,253 g) y se continuó el calentamiento durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se sometió a entonces a cromatografía en gel de sílice usando metanol al 0-2
- 15 % en diclorometano como eluyente, dando el producto.

EJEMPLO 69

- 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-etinil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0473]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 69B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 2,04 (m, 3H), 1,64 (dd, 2H), 1,34 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 70

- 30 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 70A

- 35 4-Amino-3-cianobencenosulfonamida

- [0474]** Se disolvió cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,1 g) en dioxano (4 ml). Se enfrió la solución a 0 °C y se añadieron 7 ml de solución de amoníaco (7 N en metanol). Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 30-100% de acetato de etilo/hexanos.

EJEMPLO 70B

- 45 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-(4-amino-3-cianofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

- [0475]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 70A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G.

50

EJEMPLO 70C

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-(4-amino-3-carbamoilfenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

55

- [0476]** Se añadieron tetrahidrofurano (2 ml), peróxido de hidrógeno (al 30 %, 1 ml) y solución de hidróxido de sodio 1 M (0,48 ml) a una solución del EJEMPLO 70B (90 mg) en etanol (2 ml), seguido de 2 ml adicionales de tetrahidrofurano. Se calentó la reacción a 45 °C durante 30 minutos, se enfrió, se inactivó entonces con solución de HCl al 5 % y se extrajo dos veces con diclorometano. Se combinaron los extractos y se concentraron, obteniéndose el producto.

60

EJEMPLO 70D

- 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

[0477] Se combinó el EJEMPLO 70C (80 mg) con ortoformiato de trimetilo (2,3 ml) y ácido trifluoroacético (0,03 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se purificó la mezcla por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 3-10 % de metanol/diclorometano. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,61 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,24 (s a, 1H), 3,61 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 71

10 trans-4-(4-([8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 71A

15 8-Cloroespiro[4.5]dec-7-en-7-carbaldehído

[0478] Se añadió gota a gota POCl₃ (2,78 ml) a 0 °C a una solución de *N,N*-dimetilformamida (2,81 ml) en diclorometano (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió gota a gota espiro[4.5]decan-8-ona (3,95 g) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se inactivó la reacción con acetato de sodio acuoso frío, se extrajo la mezcla resultante con éter y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 71B

25 8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-carbaldehído

[0479] Se añadieron ácido 4-clorofenilborónico (2,83 g), tetrabutilamonio (4,87 g), carbonato de potasio (6,26 g) y acetato de paladio (II) (0,169 g) a una suspensión del EJEMPLO 71A (3 g) en agua (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 45 °C durante 5 horas y se extrajo con diclorometano. Se concentró la fase orgánica, se cargó el residuo en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 5-20 % en hexano, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 71C

35 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0480] Se añadieron el EJEMPLO 15F (387 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (317 mg) a una solución del EJEMPLO 71B (274 mg) en dicloroetano (3,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se añadió cianoborohidruro de sodio (37,6 mg) y se agitó la mezcla resultante durante una noche. Se inactivó la reacción con agua y se diluyó con diclorometano. Se lavó la mezcla con agua ampliamente y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 71D

45 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

[0481] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 3J, usando el EJEMPLO 71C en lugar del EJEMPLO 3I.

50 **EJEMPLO 71E**

trans-4-(4-([8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55 **[0482]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 71D y el EJEMPLO 9C en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,50-3,70 (m, 5H), 3,04 (s, 4H), 2,55-2,76 (m, 5H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,20 (d, 6H), 2,03 (s, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,61 (c, 4H), 1,51 (t, 2H), 1,36-1,46 (m, 8H).

60

EJEMPLO 72

cis-4-(4-([4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

[0483] Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 15H y

29A en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,81 (dd, 2H), 1,64- 1,73 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23-1,41 (m, 5 4H), 1,18 (s, 6H).

EJEMPLO 73

4-(4-{{[8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-[[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0484] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 71D y el EJEMPLO 37D en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98-8,11 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,54-3,64 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,58-2,89 (m, 2H), 2,13-2,35 (m, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,78-1,93 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 4H), 1,52 (t, 2H), 1,36-1,47 (m, 4H).

EJEMPLO 74

20 trans-4-(4-{{[8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{[4-metoxiciclohexil]metil}amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0485] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 71D y el EJEMPLO 34B en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (s, 5H), 2,71 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,94-2,06 (m, 4H), 1,79 (d, 2H), 1,57-1,65 (m, 5H), 1,51 (t, 2H), 1,39 (t, 4H), 0,95-1,11 (m, 4H).

EJEMPLO 75

30 4-(4-{{[2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 75A

35 5,5-Dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

[0486] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4,4-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona la 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona en el EJEMPLO 3A.

40

EJEMPLO 75B

2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

45 **[0487]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 75A el EJEMPLO 3A en el EJEMPLO 3B.

EJEMPLO 75C

50 (2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metanol

[0488] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 75B el EJEMPLO 3B en el EJEMPLO 3C.

EJEMPLO 75D

2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

[0489] Se añadió peryodinano de Dess-Martin (5,68 g) a una solución del EJEMPLO 75C (2,8 g) en diclorometano (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con éter y se lavó con NaOH al 5 % y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 75E

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0490] Se preparó el compuesto del título reemplazando el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el EJEMPLO 75D y el piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el EJEMPLO 15F en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 75F

Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

10

[0491] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 15H reemplazando el EJEMPLO 15G por el EJEMPLO 75E.

EJEMPLO 75G

15

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0492] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 75F y el EJEMPLO 1F en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22-3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,82-1,98 (m, 3H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17-1,33 (m, 3H), 0,93 (s, 6H).

25

EJEMPLO 76

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

[0493] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 75F y el EJEMPLO 36C en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,12 (d, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,27-1,46 (m, 4H), 0,95 (s, 6H)

35

EJEMPLO 77

3-([4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil]morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

40

EJEMPLO 77A

3-((2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

45

[0494] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 12A reemplazando el (1,4-dioxan-2-il)metanol por 3-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo.

EJEMPLO 77B

50

3-([4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil]morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

[0495] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 77A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 7,47-7,61 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,41-4,52 (m, 2H), 4,15-4,28 (m, 1H), 3,59-3,95 (m, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,10 (s, 5H), 2,84 (s, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,20-1,45 (m, 12H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 78

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(morfolin-3-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0496] Se trató el EJEMPLO 77B (100 mg) en diclorometano (10 ml) a 0° C con ácido trifluoroacético (5 ml) durante 20 minutos. Se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa en

una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 35-60 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,29-6,37 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,17-4,31 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,45-3,59 (m, 4H), 2,94-3,13 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,18 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 79

10

4-(4-([8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2*H*-piran-4-il]amino)fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0497]

Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 71D y el EJEMPLO 1F en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04-7,13 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22-3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,03 (s, 2H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 6H), 1,51 (t, 2H), 1,34-1,45 (m, 4H), 1,20-1,33 (m, 2H).

20

EJEMPLO 80

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

[0498]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s a, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (s a, 4H), 2,95 (td, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 6H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

30

EJEMPLO 81

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

EJEMPLO 81A

1,1-Dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-amina

40

[0499]

Se añadió *N*-bencil-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-amina (2,00 g) a etanol (40 ml) en un frasco a presión. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,587 g) y se agitó la solución a 207 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se retiró el disolvente a vacío.

45

EJEMPLO 81B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

[0500]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 81A la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 8H), 2,79 (s a, 2H), 2,31-2,11 (m, 10H), 1,96 (s a, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

55

EJEMPLO 82

N-([4-Cloro-3-nitrofenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60

[0501]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,60 (s a, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,31 (s a, 2H), 3,17 (s a, 8H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (s a, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

EJEMPLO 83

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-([1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 83A

3-Nitro-4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ilamino]bencenosulfonamida

- 10 **[0502]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 83B

- 15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-([1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0503]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 82A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s a, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,22 (c, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (s a, 2H), 2,29-2,12 (m, 8H), 1,97-1,86 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 84

25

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-([1-tetrahydro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il)oxi]piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 84A

30

1-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-ol

- [0504]** Se disolvieron piperidin-4-ol (7,8 g) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (5,0 g) en isopropóxido de titanio (IV) (30 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metanol (40 ml) y se enfrió la reacción a 0 °C. Se añadió entonces NaBH₄ (3,8 g) en porciones durante 1 hora. Después de 2 horas, se añadió NaOH acuoso 1 N, seguido de la adición de acetato de etilo. Después de filtrar a través de Celite, se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna usando diclorometano que tiene NH₃ 7 N al 5-10 % en metanol.

40

EJEMPLO 84B

5-Bromo-6-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida

- 45 **[0505]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 84A el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 36A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 84C

- 50 5-Ciano-6-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida

[0506] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 84B el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 36C.

EJEMPLO 84D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-([1-tetrahydro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il)oxi]piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 60 **[0507]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 84C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 3,30 (m, 5H), 3,02 (s a, 4H), 2,95 (s a, 2H), 2,24 (s a, 4H), 2,17 (m a, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,90 (m a, 4H), 1,60 (m a, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

65

EJEMPLO 85

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-isopropil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 85A**

5-Isopropil-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0508] Se combinaron el EJEMPLO 36B (0,176 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,041 g) y acetato de paladio (II) (0,011 g) en un matraz secado en estufa de 10 ml. Se añadió tetrahidrofurano (1 ml), se purgó la mezcla con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de bromuro de 2-propilcinc (0,5 M en tetrahidrofurano) (1,5 ml) y se continuó agitando en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron 2,2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,041 g) y acetato de paladio (II) (0,011 g) adicionales. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de bromuro de 2-propilcinc (0,5 M en tetrahidrofurano) (1,5 ml) y se continuó agitando en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 días. Se diluyó la mezcla de reacción 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 metanol al 0 a 3 % CH₂Cl₂ como eluyente. Se sometió a cromatografía el material obtenido en gel de sílice una segunda vez con acetato de etilo al 10-40 % en CH₂Cl₂ como eluyente, se trituró con dietiléter y se secó a vacío a 45 °C, dando el producto.

EJEMPLO 85B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-isopropil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0509] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 85A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,70 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 4H), 1,12 (d, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 86

N-((3-Cloro-5-fluoro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 86A

3-Fluoro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

[0510] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3,4-difluorobencenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

45 **EJEMPLO 86B**

3-Cloro-5-fluoro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

[0511] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 86A el EJEMPLO 52B en el EJEMPLO 52C.

EJEMPLO 86C

N-((3-Cloro-5-fluoro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0512] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 86B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,53 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 87 (no reivindicado)

65 4-(4-([4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 87A

2-(1*H*-Indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

5

[0513] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 5-hidroxiindol el EJEMPLO 3G en el EJEMPLO 3H.

EJEMPLO 87B

10 2-(1*H*-Indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0514] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 87A el EJEMPLO 3H en el EJEMPLO 3I.

EJEMPLO 87C

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

20 **[0515]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 87B el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 3J.

EJEMPLO 87D

25 4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

[0516] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 87C el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G, excepto porque aquí se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm eluyendo con CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,40 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,50 (s m a, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 (s a, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (todos s a, total 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

EJEMPLO 88 (no reivindicado)

4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida

40 **[0517]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 87C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 2A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G, excepto porque aquí se purificó el producto bruto por HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH₃CN al 20-10 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,40 (s a, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,60 (s m a, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s a, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (cubierta, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,96 (m, 2H).

EJEMPLO 89 (no reivindicado)

50 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

[0518] Se preparó este EJEMPLO sustituyendo por el EJEMPLO 87C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 3M el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,02 (m, 8H), 2,79 (m, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,20-2,02 (m, 8H), 1,85 (m, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 90 (no reivindicado)

60 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida

[0519] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 87C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 4A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35

(t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 91 (no reivindicado)

5

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-(4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

[0520]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 6A el EJEMPLO 11B y por el EJEMPLO 87C el EJEMPLO 3J en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15 EJEMPLO 92 (no reivindicado)

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-(1*H*-indol-5-iloxi)benzamida

20 [0521]

Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 87C y el EJEMPLO 12A en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20-4,28 (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), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 93 (no reivindicado)

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-([4-((2-metoxietil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)benzamida

[0522]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 87C el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 16A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 94 (no reivindicado)

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indol-5-iloxi)-*N*-([4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)benzamida

[0523]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 87C el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 17A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 95

50

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 95A

55

1-(1,3-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-amina

[0524]

Se agitaron conjuntamente piperidin-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,212 g), 1,3-difluoropropan-2-ona (0,149 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,337 g) en dicloroetano a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se inactivó la reacción con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. Se trató el residuo con cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 1,323 ml) durante 1 h, dando el compuesto del título en forma de la sal HCl después de concentrar.

EJEMPLO 95B

65

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-

il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0525] Se suspendieron el EJEMPLO 95A (0,057 g) y el EJEMPLO 53A (0,162 g) en dioxano (3 ml) y se calentaron a 105 °C durante una noche. Se concentró la reacción, se cargó sobre gel de sílice (GraceResolv 12 g) y se eluyó con un gradiente de metanol a 0,5 a 4 %/diclorometano. Se concentraron las fracciones que contenían producto, se cargaron en C18 (columna Analogix SF25-75 g) y se eluyeron usando un gradiente de acetonitrilo a 30 a 60 %/agua. Se repartió el producto entre diclorometano (20 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,10 (s, 1H), 8,88 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,91 (d, 3H), 6,53 (d, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,64 (dd, 4H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,01 (d, 6H), 2,72 (d, 4H), 2,19 (s, 11H), 1,69 (s, 2H), 1,41 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 96

15 *N*-({5-Cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 96A

20 5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0526] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 37C el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

25 **EJEMPLO 96B**

N-({5-Cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **[0527]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 96A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (s m a, 4H), 2,93 (s m a, 2H), 2,38 (s m a, 4H), 2,17 (m a, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

35

EJEMPLO 97

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

EJEMPLO 97A

4-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 **[0528]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 97B

50 3-Nitro-4-(piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

[0529] Se disolvió 4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo en diclorometano (3 ml) y se trató con HCl 1 N en éter (4 ml). Se agitó la reacción durante una noche y se concentró entonces, dando el compuesto del título.

55

EJEMPLO 97C

4-(1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

60 **[0530]** Se agitaron conjuntamente en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) clorhidrato de 3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida (0,100 g), 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,063 ml) y diisopropilamina (0,156 ml) y se calentó a 85 °C. Se diluyó la reacción con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en gel de sílice (GraceResolve 12g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 %/diclorometano a metanol al 3 %/diclorometano durante 30 minutos, dando el compuesto del título.

65

EJEMPLO 97D

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

[0531] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 97B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,54-11,27 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,15 (dt, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,79 (ddd, 6H), 2,41 (t, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,92 (d, 4H), 1,61 (d, 2H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

10

EJEMPLO 98

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15

[0532] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 53B reemplazando la 1-acetilpiperidin-4-amina por 4-amino-1-ciclopropilpiperidina. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (m, 7H), 1,93 (m, 5H), 1,77 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,43 (m, 4H).

20

EJEMPLO 99

25 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-morfolin-4-ilciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0533] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 53B reemplazando la 1-acetilpiperidin-4-amina por 1-(4-morfolino)ciclohexanometilamina. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,70 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,56 (m, 6H), 3,44 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,57 (m, 5H), 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,23 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

30

EJEMPLO 100

35

trans-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dicropropilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 100A

40

trans-4-(Dicropropilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

[0534] Se calentó a reflujo durante 3 horas una suspensión de trans-4-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1 g), tamices moleculares de 3Å (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 filtraron los productos insolubles, se alcalinizó la solución resultante con NaOH acuoso (6 M) a pH 14 y se extrajo con éter. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 80 g, acetona al 30-100 %/hexanos), proporcionando el compuesto del título.

45

EJEMPLO 100B

(trans)-Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de *N*¹,*N*¹-dicropropilciclohexano-1,4-diamina

[0535] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 100A el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

55

EJEMPLO 100C

trans-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dicropropilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60

[0536] Se agitó durante 3 días a 100 °C una suspensión del EJEMPLO 53A (0,14 g), el EJEMPLO 100B (0,112 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,310 ml) en dioxano (10 ml). Se concentró el producto y se purificó por HPLC-FI (C8, CH₃CN al 30-100 %/agua/ácido trifluoroacético al 0,1 %). RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,41-8,45 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48-6,51 (m, 1H), 3,43 (ddd, 1H), 3,03-3,09 (m, 4H), 2,72-2,79 (m, 3H), 2,22-2,28 (m, 2H),

65

2,11-2,16 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19-1,29 (m, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,48 (d, 8H).

EJEMPLO 101

5 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 101A

10 2-Hidroxi-6,6-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

[0537] Se añadió yoduro de cobre (I) (18 g) en éter (200 ml) a un matraz de fondo redondo secado con llama de 500 ml, dando una suspensión. Después de enfriar a -5 °C, se añadió gota a gota metil-litio (120 ml, 1,6 M en éter). Después de agitar a -5 °C durante 1 hora, se añadió gota a gota 3-metilciclohex-2-enona (5,15 ml) en 15 ml de éter y se agitó la mezcla a -5 °C durante 1 hora. Después de enfriar a -78 °C, se añadió gota a gota hexametilfosforamida (60 ml). Se añadió cianoformiato de etilo (23,74 ml). Después de agitar a -78 °C durante 20 minutos, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se vertió la mezcla en agua fría y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter (3x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl acuoso saturado (3x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se secaron a vacío. Se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con acetato de etilo al 0-10 % en hexano.

EJEMPLO 101B

25 6,6-Dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

[0538] Se añadió hidruro de sodio (0,5 g) lavado con hexano en diclorometano (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, dando una suspensión. Después de enfriar a -5 °C, se añadió el EJEMPLO 101A (2,0 g). Después de agitar a -5 °C durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78 °C. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,2 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió lentamente agua a la mezcla y se extrajo entonces la fase acuosa con diclorometano (2x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

EJEMPLO 101C

2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

[0539] Se añadió el EJEMPLO 101B (2,9 g), ácido 4-clorofenilborónico (2,2 g), y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0,05 g) en 1,2-dimetoxietano/metanol (2:1, 10 ml) a un tubo de microondas de 25 ml, dando una solución. Se añadió entonces fluoruro de cesio (4 g). Se agitó la mezcla de reacción a 150 °C a (100W) en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. Después de retirar los disolventes, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x). Se secaron las fases orgánicas combinadas con MgSO₄. Después de filtrar, se purificó el producto bruto mediante cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 50-100 %/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético.

EJEMPLO 101D

(2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enil)metanol

50 [0540] Se dispuso hidruro de litio y aluminio (1 g) en éter (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, dando una suspensión. Se añadió lentamente con jeringuilla el EJEMPLO 101C (1 g) disuelto en éter (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de enfriar a 0 °C, se inactivó la reacción con agua. Se usó éter (2x 10 ml) para extraer el producto. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-15 % en hexano.

EJEMPLO 101E

60 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0541] Se añadió trietilamina (1 ml) a una solución a 0 °C del EJEMPLO 101D (0,43 g) en diclorometano (5 ml). Se añadió entonces lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,134 ml). Después de 5 minutos, se añadió el EJEMPLO 15F (0,61 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo de 0 a 25 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 101F

Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

[0542] Se añadieron hidróxido de litio hidratado (15 mg) y el EJEMPLO 101E (45 mg) en dioxano/agua (2:1) (2 ml) a un tubo de microondas de 5 ml, dando una suspensión. Se calentó la mezcla a 30 °C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 minutos. Después de enfriar y neutralizar con HCl, se añadió el producto bruto a una columna de HPLC Prep. y se eluyó con acetonitrilo al 20-80 %/agua con 0,1 % de ácido trifluoroacético.

EJEMPLO 101G

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0543] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 101F el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 1F el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,16 (m, 6H).

EJEMPLO 102

N-({5-Bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 102A

(4-Etilmorfolin-3-il)metanol

[0544] Se trataron morfolin-3-ilmetanol (500 mg) y yodoetano (666 mg) en *N,N*-dimetilformamida con K₂CO₃ (1,1 g) durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 102B

5-Bromo-6-((4-etilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0545] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 12A reemplazando 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y (1,4-dioxan-2-il)metanol por 5-bromo-6-fluoropiridin-3-sulfonamida y EJEMPLO 102A, respectivamente.

EJEMPLO 102C

N-({5-Bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0546] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 102B en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,59-3,00 (m, 4H), 2,20-2,39 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,99-1,11 (m, 3H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 103

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 103A

4-((4-Etilmorfolin-3-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0547] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 12A reemplazando por (1,4-dioxan-2-il)metanol el EJEMPLO 102A.

EJEMPLO 103B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 5 **[0548]** Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 103A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,49-3,63 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

10

EJEMPLO 104

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmorfolin-3-il)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15

- [0549]** Se trataron el EJEMPLO 78 (20 mg) y dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (10 mg) en dicloroetano (2 ml) con NaCNBH₃ (9,74 mg) durante una noche. Se añadieron dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (20 mg) e isopropóxido de titanio (IV) (0,05 ml) adicionales. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa en una columna C18, usando un gradiente de acetonitrilo al 35-60 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal del ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,44-7,58 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 5H), 2,54-2,96 (m, 5H), 2,06-2,42 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,53-1,66 (m, 1H), 1,29-1,51 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 105

- 30 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 105A

- 35 (S)-1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0550] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y por dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

40

EJEMPLO 105B

(S)-1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-3-amina

- 45 **[0551]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 105A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 105C

- 50 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0552]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 105B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 8,68 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 106

60

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 106A

65

5-Bromo-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

[0553] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina el EJEMPLO 3L en el EJEMPLO 61A.

5 EJEMPLO 106B

5-Ciano-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

[0554] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 106A el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 36C.

EJEMPLO 106C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0555] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 106B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 107

25 trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 107A

30 3-Nitro-4-(4-aminotiormofolin-1,1-dióxido)benzenosulfonamida

[0556] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,1-dióxido de 4-aminotiormofolina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

35 EJEMPLO 107B

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40 **[0557]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 107A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

45 EJEMPLO 108

N-[({4-[(4-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50 EJEMPLO 108A

4-((4-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0558] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(aminometil)tetrahidro-2*H*-piran-4-amina la (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 108B

N-[({4-[(4-Aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0559] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 108A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,85 Hz, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,59-3,71 (m, 6H), 3,01 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15-2,19 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,59-1,61 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 109

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 109A

trans-5-Bromo-6-(4-morfolinociclohexiloxi)piridin-3-sulfonamida

10

[0560] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 9B el EJEMPLO 3L en el EJEMPLO 61A.

EJEMPLO 109B

15

trans-5-Ciano-6-(4-morfolinociclohexilamino)piridin-3-sulfonamida

[0561] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 109A el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 36C.

20

EJEMPLO 109C

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

[0562] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 109B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,90 (m, 6H), 1,40 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

30

EJEMPLO 110

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[0563] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 52B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

40

EJEMPLO 111

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-[(1*S*,3*R*)-3-morfolin-4-ilciclopentil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 111A

(1*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butoxicarbonilamino)ciclopentilcarbamato de bencilo

50

[0564] Se combinaron ácido (1*S*,3*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (1,03 g), difenilfosforilazida (DPPA, 1,00 ml), trietilamina (0,929 ml) y alcohol bencílico (0,931 ml) en tolueno (10 ml) y se agitó a 100 °C durante 24 horas. Se enfrió la solución y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10 %/hexanos, dando el producto puro.

55

EJEMPLO 111B

(1*S*,3*R*)-3-Aminociclopentilcarbamato de bencilo

60

[0565] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 111A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 111C

65

(1*S*,3*R*)-3-Morfolinociclopentilcarbamato de bencilo

[0566] Se agitó a 70 °C durante 24 horas una solución del EJEMPLO 111B (400 mg), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,246 ml) y trietilamina (0,595 ml) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). Se enfrió la solución y se vertió en acetato de etilo (200 ml). Se extrajo la solución con 3x agua, se lavó con salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando metanol al 10 %/acetato de etilo, dando el producto puro.

5

EJEMPLO 111D(1*S*,3*R*)-3-Morfolinociclopentanamina

10 **[0567]** Se añadieron el EJEMPLO 111C (300 mg) y etanol (20 ml) a Pd(OH)₂-C húmedo al 20 % (60,0 mg) en un frasco a presión de 50 ml y se agitó durante 8 horas a 207 kPa. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se condensó, dando el producto.

EJEMPLO 111E

15

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{{(1*S*,3*R*)-3-morfolin-4-ilciclopentil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20 **[0568]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 111D el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,60 (s a, 4H), 3,06 (s a, 4H), 2,73 (s a, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,07 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

25 **EJEMPLO 112**4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{{(1*R*,3*S*)-3-morfolin-4-ilciclopentil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida30 **EJEMPLO 112A**(1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentilcarbamato de *tert*-butilo

35 **[0569]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 111A el EJEMPLO 111C en el EJEMPLO 111D.

EJEMPLO 112B(1*R*,3*S*)-3-Morfolinociclopentilcarbamato de *tert*-butilo

40

[0570] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 112A el EJEMPLO 111B en el EJEMPLO 111C.

EJEMPLO 112C

45

(1*R*,3*S*)-3-Morfolinociclopentanamina

[0571] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 112B el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

50

EJEMPLO 112D4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{{(1*R*,3*S*)-3-morfolin-4-ilciclopentil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

[0572] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 112C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,61 (s a, 4H), 3,06 (s a, 4H), 2,73 (s a, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

60

EJEMPLO 113

65 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-{{(morfolin-2-ilmetil)amino}-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 113A

2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 **[0573]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 113B

- 10 2-((4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

- [0574]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 113A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G, con la excepción de que el producto se purificó el columna de gel de sílice eluida con metanol al 4 % en diclorometano.

EJEMPLO 113C

- 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-((4-[(morfolin-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0575]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 113B el EJEMPLO 66B en el EJEMPLO 66C. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,98 (td, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,20-2,12 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 114

- 30 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 114A

- 35 3-Nitro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

[0576] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-aminometil-tetrahidrofurano la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 114B

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 45 **[0577]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 114A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,42 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

50

EJEMPLO 115

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([1-[cis-3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 115A

- [0578]** cis-1-(3-Fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo. Se preparó el compuesto del título en forma de un racemato del diastereómero cis sustituyendo por piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo el piperidin-4-ol y por 3-fluorodihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (preparada mediante el procedimiento descrito en el documento US2005/0101628A1) la dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona en el EJEMPLO 84A.

60

EJEMPLO 115B

- 65 **[0579]** Se disolvió cis-1-(3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-amina, EJEMPLO 115A, (0,29 g) en CH₂Cl₂ (9 ml), se añadió entonces HCl 4 N en dioxano (4 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante

16 horas. Se diluyó la reacción con CH₂Cl₂ (30 ml) y se añadió entonces NaOH acuoso 4 N (5 ml). Después de sacudir y separar las fases, se saturó la fase acuosa con NaCl sólido y se extrajo con más CH₂Cl₂ (10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y concentrar, se usó la amina sin purificación adicional.

5

EJEMPLO 115C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-({1-[cis-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]piperidin-4-il)amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10

[0580] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 115B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,70 (m m a, 1H), 3,50, 3,40, 3,30 (todos m, total 5H), 3,05, 3,00 (ambos m m a, total 5H), 2,74 (s, 2H), 2,55 (m m a, 1H), 2,18 (m a, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,88 (ddd, 1H), 1,63 (m m a, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

EJEMPLO 116

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilazetidín-3-il)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

EJEMPLO 116A

1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)azetidín-3-amina

25

[0581] Se agitaron conjuntamente en diclorometano (5 ml) durante una noche azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,46 g), dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (0,29 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,85 g). Se vertió la reacción en diclorometano (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,75 a 7,5 %/diclorometano durante 20 minutos dio el intermedio protegido con Boc. El tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml) y metanol (1 ml) durante 1 hora dio el compuesto del título después de concentrar en forma de sal di-HCl.

30

EJEMPLO 116B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilazetidín-3-il)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[0582] Se desgasificó con nitrógeno durante 30 segundos una suspensión de 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazinil)benzamida (0,180 g), 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)azetidín-3-amina (0,078 g) y trietilamina (0,159 ml) en dioxano (2 ml) y entonces se selló. Se calentó la reacción a 110 °C. Después de agitar durante 16 horas, se añadieron más trietilamina (10 equivalentes totales) y dimetilsulfóxido (1 ml) y se agitó la reacción durante 18 horas adicionales a 110 °C. Se enfrió la reacción, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,75 a 7,5 %/diclorometano (flujo= 36 ml/minuto) dio el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,47-4,23 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (s, 8H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 1,24 (s, 4H), 0,92 (s, 6H).

45

50

EJEMPLO 117

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-ilazetidín-3-il)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 117A

1-(Tetrahidrofuran-3-il)azetidín-3-amina

60

[0583] Se agitaron conjuntamente en diclorometano (5 ml) azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,550 g), dihidrofuran-3(2*H*)-ona (0,412 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,015 g). Después de agitar durante una noche, se vertió la reacción en solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5 %/diclorometano durante 30 minutos dio 1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo. Se trató el material resultante con HCl/dioxano durante 1 hora, y se concentró entonces dando el compuesto del título.

65

EJEMPLO 117B

3-Nitro-4-(1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidín-3-ilamino)benzenosulfonamida

- 5 **[0584]** Se calentaron a 60 °C 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,084 g), 1-(tetrahidrofuran-3-il)azetidín-3-amina (0,090 g) y trietilamina (0,266 ml) en tetrahidrofurano (3 ml). Después de agitar durante 4 horas, se enfrió la reacción, se retiró el tetrahidrofurano y se repartió el residuo entre diclorometano (200 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 117C

15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-ilazetidín-3-il)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 20 **[0585]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 117B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,39-9,79 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,15 (dd, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (dd, 2H), 5,99 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,01-3,73 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,42 (d, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 118

25 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-(((3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 118A

30 (*R*)-(1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

- [0586]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*S*)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo el piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y por dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 118B

(*R*)-(1-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metanamina

- 40 **[0587]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 118A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 118C

45 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-(((3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0588]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 118B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (s a, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 2,73 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 119

55 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 60 **[0589]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 75F y el EJEMPLO 37D en lugar del EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 11B, respectivamente. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41-7,59 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,37-6,43 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,73-3,82 (m, 2H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,16-2,39 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,79-1,93 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

65 **EJEMPLO 120**

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

EJEMPLO 120A

5 trans-4-(Aminometil)ciclohexanol

[0590] Se trató ((1*R*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (1 g) en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml) a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético.

EJEMPLO 120B

15 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

[0591] Se calentó a 150 °C en un sintetizador de microondas Biotage Initiator durante 1,5 horas una mezcla del EJEMPLO 53A (211 mg), el EJEMPLO 120A (104 mg) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,3 ml) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 40-60 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,53-8,58 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,82-4,99 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,23 (t, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,10-2,28 (m, 6H), 2,05 (dd, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,84 (t, 2H), 1,52-1,76 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,95-1,25 (m, 4H), 0,92 (s, 6H)

EJEMPLO 121

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-((cis-4-metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

EJEMPLO 121A

(4-Metoxiciclohexil)metanol

[0592] Se trató ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico (7 g) en tetrahidrofurano (20 ml) con complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M (en tetrahidrofurano) (100 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en metanol (100 ml) y HCl concentrado (10 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 121B

4-((4-Metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0593] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 12A reemplazando por (1,4-dioxan-2-il)metanol el EJEMPLO 121A.

EJEMPLO 121C

4-((cis-4-Metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0594] La separación de la mezcla cis y trans del EJEMPLO 121B en una HPLC en fase inversa (gradiente: acetonitrilo al 40-55 % en TFA al 0,1% en agua durante 25 minutos) proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 121D

60 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-((cis-4-metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

[0595] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D, usando el EJEMPLO 121C en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-8,07 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d,

2H), 3,39 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,09-2,34 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,78-1,86 (m, 3H), 1,54 (dd, 2H), 1,28-1,46 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 122

5

Cis-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(ciclopropilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 122A

10

cis-4-(Ciclopropilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

[0596] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por ciclopropilamina el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 1A.

15

EJEMPLO 122B

Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de cis-*N*¹-ciclopropilciclohexano-1,4-diamina

20 **[0597]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 122A el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 122C

25 cis-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(ciclopropilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0598] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 122B el EJEMPLO 100B en el EJEMPLO 100C. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,16 (m, 4H), 2,06 (ddd, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,39-0,44 (m, 4H).

30

EJEMPLO 123

35

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 123A

40

trans-4-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo

[0599] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por trans-4-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo y por dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

45

EJEMPLO 123B

Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de trans-*N*¹-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)ciclohexano-1,4-diamina

50

[0600] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 123A el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 123C

55

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([4-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0601] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 123B el EJEMPLO 100B en el EJEMPLO 100C. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,01 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,01 (d, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 5H), 2,85 (t, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,13-2,18 (m, 4H), 2,05 (t, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,44-1,50 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25-1,34 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

65

EJEMPLO 124

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 124A**

trans-4-Morfolinociclohexanol

[0602] Se disolvieron trans-4-aminociclohexanol (0,5 g), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,07 g) y trietilamina (2,42 ml) en acetonitrilo anhidro (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante una noche. Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol al 7-10 % en diclorometano, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 124B

15 trans-5-Bromo-6-(4-morfolinociclohexiloxi)piridino-3-sulfonamida

[0603] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 124A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 36A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

20 **EJEMPLO 124C**

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25 **[0604]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 124B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 30 4H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 125

35 trans-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((4-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 125A

4-(((trans)-4-Metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida. La separación de la mezcla *cis* y *trans* del EJEMPLO 121B en una HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título.

EJEMPLO 125B

45 trans-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((4-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0605] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 125A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-8,09 (m, 2H), 7,51 (dd, 3H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 50 3,00-3,15 (m, 5H), 2,83 (s, 2H), 2,09-2,36 (m, 6H), 2,03 (d, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,02-1,17 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 126

55 4-[[4-((4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil]-2-nitrofenoxi]metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

EJEMPLO 126A

60 4-Fluoro-4-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0606] Se trató 4-fluoropiperidino-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (5 ml) con LiAlH₄ 1,0 N en THF (2,54 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (0,6 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, seguida de NaOH acuoso 2 N (0,2 ml). Se agitó la reacción durante otra hora. Se retiró el sólido mediante filtración a través de un paquete de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 126B

4-Fluoro-4-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

5

[0607] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 126A por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 126C

10

4-{{4-({[4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil}-4-fluoropiperidino-1-carboxilatoil)oxi]benzamida de *terc*-butilo

[0608] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 126B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,02-8,06 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,83-3,85 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,27-2,32 (m, 4H), 2,13-2,16 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,38-1,41 (m, 11H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 127

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0609] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 126C el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 1,96-2,02 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

30

EJEMPLO 128

trans-4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-{{4-(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

EJEMPLO 128A

4-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0610] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo la morfolina y por dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona el 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 39A.

EJEMPLO 128B

45 Diclorhidrato de 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazina

[0611] Se añadió HCl (25 ml, 2 M en éter) a una solución del EJEMPLO 128A (3,92 g) en éter y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se filtró el producto sólido, se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

EJEMPLO 128C

trans-4-(4-(Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo

[0612] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 128B la morfolina en el EJEMPLO 39A.

EJEMPLO 128D

60 Tris(2,2,2-trifluoroacetato) de trans-4-(4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexanamina

[0613] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 128C el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 128E

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-([4-(4-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexil]amino)fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **[0614]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 128D el EJEMPLO 100B en el EJEMPLO 100C. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,28-9,32 (m, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,10-8,14 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,73-6,77 (m, 1H), 6,52-6,55 (m, 1H), 6,49-6,52 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,62 (s, 8H), 2,24-2,29 (m, 3H), 2,10-2,16 (m, 5H), 2,05 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,57 (td, 2H), 1,34-1,43 (m, 4H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

10

EJEMPLO 129

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[[4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15

EJEMPLO 129A

(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanol

20 **[0615]** Se agitó conjuntamente en diclorometano una suspensión de piperidin-4-ilmetanol (0,250 g), triacetoxiborohidruro de sodio (0,690 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,245 g). Después de agitar durante una noche, se vertió la reacción en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se extrajo la reacción con diclorometano (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,75 a 3
25 %/diclorometano dio el compuesto del título.

EJEMPLO 129B

4-((1-(1,3-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

30

[0616] Se añadió hidruro de sodio (0,056 g) a una solución de (1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanol (0,068 g) en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,077 g) en una porción y se continuó agitando durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano. Se ajustó el pH de la fase acuosa a pH=8 y se extrajo con
35 diclorometano (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 129C

40 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[[4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0617] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 129B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,47-
45 10,98 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,50 (dd, 3H), 7,36 (t, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,62 (dd, 4H), 4,06 (d, 2H), 3,18-2,71 (m, 11H), 2,20 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,73 (d, 3H), 1,35 (d, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 130

50

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-((3R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino)fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 130A

55

(R)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0618] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo en el
60 EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 130B

65

(R)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

[0619] Se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno una solución del EJEMPLO 130A (550 mg) en

diclorometano (25 ml). Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (8,333 ml) y se agitó la reacción durante 2 horas. Se obtuvo el producto mediante concentración y secado a alto vacío.

EJEMPLO 130C

5 (R)-3-Nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

[0620] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 130B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 130D

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-((3R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 [0621] Se añadió clorhidrato de N¹-((etilimino)metilen)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina (60,4 mg) a una solución del EJEMPLO 3J (90 mg), el EJEMPLO 130C (64,2 mg), trietilamina (0,077 ml) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (38,5 mg) en una mezcla de diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se concentró esta a alto vacío y se purificó el producto bruto por cromatografía en fase inversa con tampón de acetato de amonio/acetónitrilo. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,73-2,80 (m, 4H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,36 (c, 1H), 2,11-2,30 (m, 9H), 1,97 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 3H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 131

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((3R)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 131A

(3R)-1-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0622] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 131B

40 (3R)-1-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

[0623] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 131A el EJEMPLO 130A en el EJEMPLO 130B.

EJEMPLO 131C

4-((3R)-1-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0624] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 131B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 131D

55 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((3R)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0625] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 131C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,03 (d, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,71-2,82 (m, 5H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,32-1,49 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 132

65 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-((3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 132A

(S)-1-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

5

[0626] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 1A.

10 **EJEMPLO 132B**

(S)-1-(Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

[0627] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 132A el EJEMPLO 130A en el EJEMPLO 130B.

15 **EJEMPLO 132C**

(S)-3-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

20

[0628] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 132B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

25 **EJEMPLO 132D**

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(3*S*)-1-tetrahydro-2*H*-piran-4-il]pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

[0629] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 132C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,04 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,68-2,80 (m, 5H), 2,36 (m, 1H), 2,09-2,29 (m, 9H), 1,97 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

35 **EJEMPLO 133**

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-[(3*S*)-1-(2,2-dimetiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40 **EJEMPLO 133A**

(3*S*)-1-(2,2-Dimetiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

[0630] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2,2-dimetildihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 1A.

45

EJEMPLO 133B

50 (3*S*)-1-(2,2-Dimetiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

[0631] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 133A el EJEMPLO 130A en el EJEMPLO 130B.

55 **EJEMPLO 133C**

4-(3*S*)-1-(2,2-Dimetiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0632] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 133B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

60

EJEMPLO 133D

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-[(3*S*)-1-(2,2-dimetiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

[0633] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 133C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,03 (d, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,71-2,82 (m, 5H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 134

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 134A

4-(Morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0634] Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del EJEMPLO 113A (0,8 g) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). Se evaporaron los disolventes y se trituró el residuo con dietiléter. Se disolvió el sólido resultante en solución acuosa de carbonato de sodio al 5 % (20 ml). Se concentró la solución hasta sequedad y se trituró el sólido resultante con una solución de metanol al 10 % en diclorometano varias veces. La evaporación de los disolventes orgánicos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 134B

4-((4-Metilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0635] Se añadieron carbonato de sodio (64 mg) y yoduro de metilo (78 mg) a una solución del EJEMPLO 134A (158 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (4 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla hasta sequedad. Se absorbió entonces el producto bruto sobre gel de sílice (6 g) y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 134C

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0636] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 134B el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,67 (dt, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,49 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (m, 4H), 2,03 (dt, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 135

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 135A

4-((4-(2-Metoxietil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0637] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2-metoxietilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 135B

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(2-metoxietil)morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0638] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 135A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,98 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,70 (dt, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,27-2,07 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 136

N-[4-[[4-(4-Acetilmorfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 136A**

4-((4-Acetilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0639] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por anhídrido acético el yoduro de metilo en el
10 EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 136B

N-[4-[[4-(4-Acetilmorfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0640] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 136A el EJEMPLO 130C en el
EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd,
1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H),
20 4,73 (dd, 1H), 3,93-3,65 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,57 (t,
2H), 2,14 (s, 3H), 2,27-2,07 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 137

25 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[trans-4-(fluorometil)-1-oxetan-3-il]pirrolidin-3-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 137A

30 4-Fluorobut-2-enoato de etilo

[0641] Se trató gota a gota 2-fluoroacetato de etilo (21,0 g) en CH₂Cl₂ (200 ml) a -78 °C durante 45 min con
una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en CH₂Cl₂ (200 ml), manteniendo la temperatura interna por
debajo de -70 °C. Se continuó agitando a -78 °C durante 30 minutos y se añadió entonces
35 (carbetoximetil)trifenilfosforano (70,0 g) en una porción. Se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente a la
mezcla de reacción agitando durante una noche. Se inactivó entonces con metanol, se filtró y se concentró, dando el
producto en forma de una mezcla de isómeros (E/Z = 3:1).

EJEMPLO 137B

40 trans-1-Bencil-4-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

[0642] Se enfrió a 0 °C una mezcla de *N*-bencil-1-metoxi-*N*-((trimetilsilil)metil)metanamina (4,5 g) y EJEMPLO
137A (2,5 g) en diclorometano (50 ml), se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (0,15 ml), se agitó durante 4
45 horas a 0 °C y se neutralizó con solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se vertió la mezcla en un embudo separador
y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica 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 0-20 % en hexanos como eluyente, dando ambos
isómeros *cis* y *trans* del producto. Se llevaron a las siguientes etapas solo los diastereómeros *trans*.

50 **EJEMPLO 137C**

trans-4-(Fluorometil)pirrolidino-3-carboxilato de etilo

[0643] Se trató el EJEMPLO 137B (0,83 g) en etanol (9 ml) con Pd/C al 10 % (0,208 g) y formiato de amonio
55 (1,97 g), se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró, se disolvió en diclorometano, se filtró a través de una
almohadilla de Celite aclarando con diclorometano y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 137D

60 trans-4-(Fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencilo y 3-etilo

[0644] Se trató el EJEMPLO 137C (0,44 g) en dioxano (4 ml) y agua (4 ml) a 0 °C secuencialmente con
Na₂CO₃ (0,89 g) y clorofornato de bencilo (0,48 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 horas y se dejó
calentar entonces lentamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con
65 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 10-25 % en hexanos como eluyente, dando el producto.

EJEMPLO 137E

Ácido trans-1-(benciloxicarbonil)-4-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxílico

5

[0645] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 137D el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15H.

EJEMPLO 137F

10

trans-3-(Fluorometil)-4-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de bencilo

[0646] Se trató gota a gota el EJEMPLO 137E (0,563 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C con una solución de borano 1 M en tetrahidrofurano (4 ml), se agitó durante 3 horas y se inactivó lentamente entonces con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando el producto.

15

EJEMPLO 137G

20 trans-3-(Fluorometil)-4-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de bencilo

[0647] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 137F el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 137H

trans-4-((4-(Fluorometil)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0648] Se trató el EJEMPLO 137G (0,232 g) en ácido acético (2,5 ml) con ácido bromhídrico (al 33 % en peso en ácido acético) (0,875 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se concentró. Se desalcalinizó el producto usando una columna MEGA BE-SCX con CH₂Cl₂/metanol 1:1 como eluyente para ácido bromhídrico y ácido acético. Se liberó el producto de la columna con (amoníaco 7 M en metanol) al 10 % en CH₂Cl₂ como eluyente.

30

EJEMPLO 137I

35

trans-4-((4-(Fluorometil)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0649] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 137H el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

40

EJEMPLO 137J

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[4-([trans-4-(fluorometil)-1-oxetan-3-il]pirrolidin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

[0650] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 137I el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,45 (m, 6H), 4,21 (d, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,72 (m, 5H), 2,31 (m, 9H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

50

EJEMPLO 138

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[4-([4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 138A

Metanosulfonato de (4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metilo

[0651] Se agitó a 0 °C durante 2 horas una mezcla del EJEMPLO 37C (1,4 g), cloruro de metanosulfonilo (1,054 ml), trietilamina (2,99 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,051 g) en CH₂Cl₂ (20 ml), se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos, dando el producto.

60

EJEMPLO 138B

65

2-((4-Fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona

[0652] Se calentó a 150 °C durante una noche una mezcla del EJEMPLO 138A (1,8 g) y ftalimida de potasio (2,356 g) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), 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 eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos, dando el producto.

EJEMPLO 138C

(4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina

10

[0653] Se calentó a 70 °C durante una noche una mezcla del EJEMPLO 138B (1,4 g) e hidrazina (1,548 ml) en etanol (40 ml), se enfrió a temperatura ambiente, se suspendió en CH₂Cl₂ (200 ml) y se retiró el sólido por filtración. Se concentró el filtrado y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol/NH₄OH 100:5:1, dando el producto.

15

EJEMPLO 138D

4-((4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 **[0654]** Se calentó a 70 °C durante una noche una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,44 g), el EJEMPLO 138C (0,266 g) y trietilamina (1,11 ml) en tetrahidrofurano (10 ml), 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 eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos, dando el producto.

25 **EJEMPLO 138E**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **[0655]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 138D el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,70-3,77 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14-2,20 (m, 6H), 1,76-1,84 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

35

EJEMPLO 139

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

EJEMPLO 139A

4-(4-(*N*-2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoi)-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45

[0656] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 53B reemplazando 1-acetilpiperidin-4-amina por éster *tert*-butilico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico.

EJEMPLO 139B

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

50

[0657] Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución enfriada (0 °C) del EJEMPLO 139A (960 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura durante 3 horas. Se concentró entonces la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y la evaporación del disolvente del filtrado dio el compuesto del título.

55

EJEMPLO 139C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60

[0658] Se añadieron oxetan-3-ona (50,8 mg) y MP-cianoborohidruo (2,15 mmol/g, 150 mg) a una solución del EJEMPLO 139B (120 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, se cargó el residuo en un cartucho de gel de

65

sílice y se eluyó con NH₃ 7 N en metanol al 5-10 % en diclorometano, dando el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,73 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,12 (m, 11H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (m, 6H).

5

EJEMPLO 140

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-ciclobutilopiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10

[0659] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 139C reemplazando la oxetan-3-ona por ciclobutanona. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (m, 15H), 1,67 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

15

EJEMPLO 141

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(2,2-dimetiltetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

[0660] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 139C reemplazando la oxetan-3-ona por 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ona. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,56 (d, 3H), 3,89 (m, 3H), 3,67 (m, 6H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,71 (m, 5H), 1,16 (s, 9H).

25

EJEMPLO 142

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3*S*)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

EJEMPLO 142A

(*S*)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

35

[0661] Se combinaron (*S*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (415 mg), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,8 ml) y tamices moleculares (500 mg) en metanol (4,5 ml). Se añadió ácido acético (1,3 ml), seguido de cianoborohidruro de sodio (420 mg). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 4 horas. Se filtró el material insoluble y se alcalinizó la reacción a pH 14 con la adición de una solución acuosa de NaOH 6 M. Se extrajo la solución tres veces con dietiléter, se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, obteniendo un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo en primer lugar con diclorometano al 100 %, seguido de metanol al 5 %/diclorometano y metanol al 10 %/diclorometano.

40

EJEMPLO 142B

(*S*)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-amina

45

[0662] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 142A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

50

EJEMPLO 142C

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3*S*)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

[0663] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 142B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (s a, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,00 (m, 5H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,78 (s a, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,39 (m, 4H).

60

EJEMPLO 143

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

[0664] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 139C reemplazando la oxetan-3-ona por 3-oxotetrahydrofurano. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,29 (m, 3H), 3,73 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,05 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

5

EJEMPLO 144

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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10

EJEMPLO 144A

(R)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

15 **[0665]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 142A.

EJEMPLO 144B

20 (R)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-amina

[0666] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 144A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 144C

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)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **[0667]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 144B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,00 (m, 5H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,74 (s a, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,39 (m, 4H).

35

EJEMPLO 145

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([(3S)-1-tetrahydro-2H-piran-4-il]pirrolidin-3-il]metil]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40

EJEMPLO 145A

(S)-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

45 **[0668]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo el piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 145B

50

(S)-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metanamina

[0669] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 145A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

55

EJEMPLO 145C

(S)-2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

60

[0670] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 145B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,37 (s a, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 2,73 (s, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

EJEMPLO 146

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-hidroxi-2,2-dimetilpropil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

[0671] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 120B, usando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol en lugar del EJEMPLO 120A. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (d, 12H).

10

EJEMPLO 147

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15

EJEMPLO 147A

(1-(Metilsulfonyl)piperidin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo

20

[0672] Se disolvió piperidin-3-ilmetilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg) en diclorometano anhidro (10 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,181 ml) seguido de la adición de trietilamina (1,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía de columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-70 % en hexano, dando el compuesto del título.

25

EJEMPLO 147B

(1-(Metilsulfonyl)piperidin-3-il)metanamina

30

[0673] Se suspendió el EJEMPLO 147A (400 mg) en HCl 4 N en dioxano (10 ml), seguido de la adición de metanol anhidro (1 ml). Se agitó la solución transparente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se usó el residuo sólido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 147C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(metilsulfonyl)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

[0674] Se disolvieron el EJEMPLO 53A (50 mg), el EJEMPLO 147B (26 mg) y trietilamina (0,088 ml) en dioxano anhidro (1 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml). Se calentó el vial de reacción en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130 °C durante 25 minutos. Se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 20-80 %/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, dando el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

45

50

EJEMPLO 148

N-([4-([1-(Acetilpiperidin-3-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 148A

(1-Acetilpiperidin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo

60

[0675] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de acetilo el cloruro de metanosulfonylo en el EJEMPLO 147A.

EJEMPLO 148B

65 1-(3-(Aminometil)piperidin-1-il)etanona

[0676] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 148A el EJEMPLO 147A en el EJEMPLO 147B.

EJEMPLO 148C

5

N-[4-[[1-(Acetilpiperidin-3-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0677] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 148B el EJEMPLO 147B en el EJEMPLO 147C. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

15 **EJEMPLO 149**

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[3*R*]-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20 **EJEMPLO 149A**

(*R*)-1-(Metilsulfonil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0678] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 147A.

EJEMPLO 149B

(*R*)-1-(Metilsulfonil)pirrolidin-3-amina

30

[0679] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 149A el EJEMPLO 147A en el EJEMPLO 147B.

EJEMPLO 149C

35

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[3*R*]-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0680] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 149B el EJEMPLO 147B en el EJEMPLO 147C. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,27 (m, 8H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

45 **EJEMPLO 150**

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[[tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50 **EJEMPLO 150A**

2-Hidroxi-3,3-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

[0681] Se añadió diisopropilamina (3,5 ml) en éter (200 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml. Después de enfriar a -30 °C, se añadió lentamente butil-litio (16 ml) (1,6 M en hexano). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la temperatura a -5 °C. Se añadió lentamente 2,2-dimetilciclohexanona (3 g). Se calentó la mezcla a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a -5 °C, se añadieron hexametilfosforamida (8 ml) y cianoforniato de etilo (2,5 ml). Después de agitar a -5 °C durante 20 minutos, y calentar a temperatura ambiente, se agitó la reacción durante 1 hora. Se vertió la mezcla en agua fría y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter (3x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NH₄Cl acuoso saturado (3x 20 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 150B

65

3,3-Dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

[0682] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 150A el EJEMPLO 101A en el EJEMPLO 101B.

5 **EJEMPLO 150C**

2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

[0683] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 150B el EJEMPLO 101B en el EJEMPLO 101C.

EJEMPLO 150D

(2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-enil)metanol

15

[0684] Se añadieron el EJEMPLO 150C (0,97 g) y borohidruro de litio (0,47 g) en éter (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml, dando una suspensión. Se añadió lentamente metanol (2,2 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante una noche. Se enfrió entonces la reacción y se añadió metanol para inactivar la reacción. Se añadió entonces HCl acuoso 1 N hasta pH<7, y se usó éter (3x 30 ml) para extraer el producto. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-25 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 150E

25 2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

[0685] Se añadieron el EJEMPLO 150D (0,3 g) y peryodinano de Dess-Martin (0,6 g) en diclorometano (10 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml, dando una suspensión. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar, se lavó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado (2x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-25 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 150F

35 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0686] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 150E el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el EJEMPLO 15F el piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 1A.

40

EJEMPLO 150G

Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

45 [0687] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 150F el EJEMPLO 101E en el EJEMPLO 101F.

EJEMPLO 150H

50 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0688] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 150G el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 1F el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,60 (m, 6H), 1,25 (m, 3H), 0,86 (s, 6H).

EJEMPLO 151

60

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidín-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 151A

65

1-(1,3-Difluoropropan-2-il)azetidín-3-amina

[0689] Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,473 g) a una solución de azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,256 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,154 g) en diclorometano (2 ml) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se inactivó la reacción con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml). Se secó la fase orgánica y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 3,5 % de metanol/diclorometano, seguido de tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano, 3 ml) y metanol (0,5 ml) durante 2 horas, dio el compuesto del título después de concentrar.

EJEMPLO 151B

10

4-(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)azetidín-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0690] Se añadió diisopropilamina (0,832 ml) a una suspensión de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,225 g) y 1-(1,3-difluoropropan-2-il)azetidín-3-amina (0,193 g) en dioxano (5 ml). Se sometió a sonicación la reacción y se calentó entonces a 100 °C. Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción, se cargó en gel de sílice (GraceResolv 12 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,5 a 3,5 %/diclorometano, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 151C

20

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidín-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0691] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 151B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 11,54-11,28 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 (d, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,64-4,23 (m, 6H), 3,81 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,15 (s, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 152

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il}metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 152A

(1-(Metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

[0692] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 147A.

EJEMPLO 152B

(1-(Metilsulfonil)pirrolidin-3-il)metanamina

45

[0693] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 152A el EJEMPLO 147A en el EJEMPLO 147B.

EJEMPLO 152C

50

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il}metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0694] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 152B el EJEMPLO 147B en el EJEMPLO 147C. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,41 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 153

N-[[4-({1-Acetilpirrolidin-3-il}metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 153A

(1-Acetilpirrolidin-3-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

[0695] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo y por cloruro de acetilo el cloruro de metanosulfonilo en el EJEMPLO 5 147A.

EJEMPLO 153B

1-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)etanona

10

[0696] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 153A el EJEMPLO 147A en el EJEMPLO 147B.

EJEMPLO 153C

15

N-[(4-[(1-Acetilpirrolidin-3-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0697] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 153B el EJEMPLO 147B en el EJEMPLO 147C. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (t, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,93 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 154

N-[(4-[(3*R*)-1-Acetilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 154A

(*R*)-1-Acetilpirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0698] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo y por cloruro de acetilo el cloruro de metanosulfonilo en el EJEMPLO 35 147A.

EJEMPLO 154B

40 (*R*)-1-(3-Aminopirrolidin-1-il)etanona

[0699] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 154A el EJEMPLO 147A en el EJEMPLO 147B.

EJEMPLO 154C

N-[(4-[(3*R*)-1-Acetilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50 **[0700]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 154B el EJEMPLO 147B en el EJEMPLO 147. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 9H), 1,96 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

55

EJEMPLO 155

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((4-[(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60

[0701] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 120B, usando 3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-amina en lugar del EJEMPLO 120A. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,92 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,36-6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25-3,30 (m, 5H), 3,19 (s, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,17 (d, 65 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,96 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 156

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 156A

4-(((1*R*,3*R*)-3-Hidroxiciclopentil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 **[0702]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)metilamina la tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 156B

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0703] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 156A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,19 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,34 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 157

25

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 157A

30

4-(((1*S*,3*S*)-3-Hidroxiciclopentil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0704] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil)metilamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

35

EJEMPLO 157B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

[0705] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 157A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,19 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,34 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

45

EJEMPLO 158

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

EJEMPLO 158A

4-(((1*S*,3*R*)-3-Hidroxiciclopentil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

55

[0706] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil)metilamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 158B

60

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0707] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 158A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,94 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,53 (m, 1H),

65

3,30 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 5H), 1,98 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 159

5 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 159A

10 4-(((1R,3S)-3-Hidroxiciclopentil]metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida. Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]metilamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 159B

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0708] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 158A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,02 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 5H), 1,97 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 160

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-2-oxopiperidin-3-il]amino)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **[0709]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-3-aminopiperidin-2-ona la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s a, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,35-2,09 (m, 8H), 1,96 (s a, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 161

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidín-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 161A

3-((4-(N-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoi)-2-nitrofenilamino)metil)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0710] Se calentaron a 110 °C el EJEMPLO 82 (305 mg), 3-(aminometil)azetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (86 mg) y diisopropilamina (0,202 ml) en dioxano (3 ml). Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris, 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 al 3 %/diclorometano (flujo= 36 ml/minuto) dio el compuesto del título.

EJEMPLO 161B

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-N-(4-(azetidín-3-ilmetilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzamida

[0711] Se añadió ácido trifluoroacético (0,211 ml) a una solución del EJEMPLO 161A (0,257 g) en diclorometano (5 ml). Después de 30 minutos, se añadieron 0,2 ml adicionales de ácido trifluoroacético. Después de 3 horas, se concentró la reacción, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 161C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidín-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65 **[0712]** Se agitó conjuntamente una solución del EJEMPLO 161B (0,118 g), triacetoxiborohidruo de sodio (0,035 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,012 g) en diclorometano (1 ml) durante una noche. Se inactivó la reacción

con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml). Se secó la fase orgánica y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 12 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 3,5 % de metanol/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 36 ml/min) dio el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,47-11,21 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54-
5 7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,43 (dt, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,12 (m, 6H), 2,74 (m, 3H), 2,17 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 162

10 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1-oxetan-3-ilazetidín-3-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0713] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por oxetan-3-ona la 1,3-difluoropropan-2-ona en el EJEMPLO 161C. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 11,51-11,03 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 163

20 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)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 163A

25 4-((4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoi)-2-nitrofenilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0714] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B.

EJEMPLO 163B

35 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilmetilamino)fenilsulfonil)benzamida

[0715] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 163A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 163C

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)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45 **[0716]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 163B el EJEMPLO 161B y por oxetan-3-ona la 1,3-difluoropropan-2-ona en el EJEMPLO 161C. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,52 (s a, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 164

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55 **[0717]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 163B el (*S*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 142A. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,96 (s a, 1H), 11,62 (s a, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,72 (s, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,35 (m, 3H).

EJEMPLO 165

65 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((2-fluoroetil)morfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 165A

4-((4-(2-Fluoroetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 **[0718]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2-fluoroetil el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 165B

- 10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0719]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 165A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 15 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,63, 4,51 (dt, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,68 (dt, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,92 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 166

- 20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 166A

- 25 4-((4-(2,2-Difluoroetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- [0720]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2,2-difluoroetil el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

- 30 **EJEMPLO 166B**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 35 **[0721]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 166A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,31, 6,20, 6,09 (tt, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,67 (dt, 1H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (d, 1H), 2,82-40 2,75 (m, 4H), 2,69 (d, 1H), 2,33 (dt, 1H), 2,27-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 167

- 45 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 167A

- 50 4-((4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- [0722]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 173A el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 167B

- 55 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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0723]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 167A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,17 (m, 6H), 1,88 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 168

- 65 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((2*S*)-4,4-difluoro-1-oxetan-3-il]pirrolidin-

2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 168A

5 (S)-4,4-Difluoropirrolidino-2-carboxilato de metilo

[0724] Se trató (S)-4,4-difluoropirrolidino-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo (0,472 g) en CH₂Cl₂ (1 ml) con ácido trifluoroacético (1,4 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró. Se desalcalinizó el producto usando una columna MEGA BE-SCX con CH₂Cl₂/metanol 1:1 como eluyente para el ácido trifluoroacético. Se liberó el producto de la columna con (amoníaco 7 M en metanol) al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente.

EJEMPLO 168B

15 (S)-4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

[0725] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 168A el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

20 **EJEMPLO 168C**

(S)-(4,4-Difluoro-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il)metanol

[0726] Se trató el EJEMPLO 168B (0,180 g) en tetrahidrofurano (3 ml) secuencialmente con una solución de cloruro de calcio (0,245 g) en etanol (3 ml) y NaBH₄ (0,167 g) y se agitó entonces a temperatura ambiente durante 7 horas. Se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente, dando el producto.

30 **EJEMPLO 168D**

(S)-4-((4,4-Difluoro-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0727] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 168C el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 168E

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[4-([2-(2*S*)-4,4-difluoro-1-oxetan-3-ilpirrolidin-2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0728] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 168D el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,54 (m, 3H), 4,43 (t, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,12 (m, 7H), 2,58 (m, 1H), 2,29 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 169

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)il]morfolin-3-il)metil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 169A

3-((4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoi)-2-nitrofenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

[0729] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 53B reemplazando la 1-acetilpiperidin-4-amina por 3-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo.

60 **EJEMPLO 169B**

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-(morfolin-3-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

65 **[0730]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 139B reemplazando el EJEMPLO 139A por el EJEMPLO 169A.

EJEMPLO 169C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(4-tetrahydro-2H-piran-4-
5 ilmorfolin-3-il)metil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0731] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 139C reemplazando el EJEMPLO 139B y oxetan-3-ona por el EJEMPLO 169B y tetrahidropiran-4-ona, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,34
10 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,11 (m, 6H), 2,74 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 1,51 (m, 7H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 170

15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-ciclobutilomorfolin-3-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0732] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 139C reemplazando el EJEMPLO 139B y oxetan-3-ona por el EJEMPLO 169B y ciclobutanona. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ
20 11,68 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,47 (m, 3H), 3,10 (m, 6H), 2,72 (m, 6H), 2,25 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 171

25 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(4-tetrahidrofuran-3-ilmorfolin-3-il)metil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0733] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 139C reemplazando el
30 EJEMPLO 139B y oxetan-3-ona por el EJEMPLO 169B y 3-oxotetrahidrofurano, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,68 (m, 8H), 3,05 (m, 6H), 2,85 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,25 (m, 6H), 1,91 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,95 (m, 6H).

EJEMPLO 172

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 **[0734]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 163B el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,40 (s a, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,63 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 3H),
45 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 173

50 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-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 173A

4-((4-Fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 **[0735]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 126B el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 173B

60 4-((1-Ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0736] Se añadieron tamices moleculares de 3Å (0,1 g) al EJEMPLO 173A (0,24 g) en metanol (3 ml), seguidos secuencialmente de ácido acético (0,31 ml), 1-etoxiciclopropoxitrimetilsilano (0,64 ml) y cianoborohidruro
65 de sodio (0,148 g). Se calentó la reacción a reflujo durante una noche. Después de enfriar, se cargó la mezcla de reacción en columna de gel de sílice. Después de secar, se eluyó la columna con acetato de etilo/metanol/NH₄OH

100:2:0,3, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 173C

5 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0737] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 173B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 10 7,48-7,49 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,13-2,16 (m 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,40-0,49 (m, 4H).

EJEMPLO 174

15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-(4-metoxibenzil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0738] Se calentó durante 2 horas a 150 °C una suspensión del EJEMPLO 53A (120 mg), (4-metoxifenil)metanamina (31 mg) y base de Hunig (0,159 ml) en dimetilsulfóxido (2 ml) en un reactor de microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol (2 ml) y se purificó por HPLC en fase inversa (C8, CH₃CN al 30-100 %/agua/ácido trifluoroacético al 0,1 %). RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,17 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 25 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 175

30 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3-trifluorometoxi)encil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0739] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-trifluorometoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el EJEMPLO 174. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,38 (t, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (ddd, 2H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 176

40 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-[(3-metoxibenzil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0740] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-metoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el EJEMPLO 174. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,27-9,32 (m, 2H), 45 8,42 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04-7,09 (m, 3H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,48-6,50 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,18 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 177

50 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-[(4-(difluorometoxi)encil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0741] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-difluorometoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el EJEMPLO 174. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,28 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,03-3,10 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,11-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 178

60 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65 **[0742]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamina la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,55 (d, 1H),

8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,78 (m, 1H), 3,07 (s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,28-2,11 (m, 6H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

5 **EJEMPLO 179**

trans-*N*-[4-[[4-(Acetilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10 **EJEMPLO 179A**

trans-4-Acetamidociclohexilcarbamato de *tert*-butilo

[0743] Se añadieron (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (1,500 g) y trietilamina (2,93 ml, 2,125 g) a diclorometano y se agitaron hasta disolver completamente el (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,577 g) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiró el disolvente y se suspendió el residuo en acetato de etilo, se lavó con tampón de pH 4, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío.

20 **EJEMPLO 179B**

N-(trans-4-Aminociclohexil)acetamida

[0744] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 179A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 179C

trans-*N*-[4-[[4-(Acetilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0745] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 179B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,75 (s a, 2H), 2,28-2,10 (m, 6H), 2,03-1,94 (m, 4H), 1,83 (d, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,55-1,24 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 180

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[3*R*]-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 180A

45 (*R*)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

[0746] Se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,403 ml) a una solución de (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg) y 1,1-difluoro-2-yodoetano (618 mg) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y se agitó la mezcla a 70 °C durante 72 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto en gel de sílice con metanol/diclorometano.

EJEMPLO 180B

(*R*)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-amina

[0747] Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5,24 ml) a una solución del EJEMPLO 180A (525 mg) en una mezcla de diclorometano (3 ml) y metanol (4,0 ml) y se agitó la reacción durante 1,5 horas. Se concentró la reacción, se suspendió el material bruto en diclorometano y se evaporó el disolvente, se incorporó entonces a éter, se evaporó el disolvente y se secó entonces a alto vacío.

60

EJEMPLO 180C

(*R*)-4-(1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0748] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 180B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 180D

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((3*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0749] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 180C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,02 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,04-6,29 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,83-2,95 (m, 4H), 2,74-2,82 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,09-2,30 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 181

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((3*S*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 181A

20 (S)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0750] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1-fluoro-2-yodoetano el 1,1-difluoro-2-yodoetano y por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 180A.

EJEMPLO 181B

(S)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-amina

[0751] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 181A el EJEMPLO 180A en el EJEMPLO 180B.

EJEMPLO 181C

35 (S)-4-(1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0752] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 181B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 181D

40 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((3*S*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0753] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 181C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (m, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 6H), 2,39 (c, 1H), 2,20-2,29 (m, 3H), 2,15 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 182

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((3*S*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 182A

(S)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0754] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 180A.

EJEMPLO 182B

(S)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-amina

[0755] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 182A el EJEMPLO 180A en el

EJEMPLO 180B.

EJEMPLO 182C

- 5 (S)-4-(1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida. Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 182B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 182D

- 10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0756] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 182C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,02 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 15 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,04-6,29 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,83-2,95 (m, 4H), 2,74-2,82 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,09-2,30 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 183

- 20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([(3*R*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 183A

- 25 (*R*)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

[0757] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1-fluoro-2-yodoetano el 1,1-difluoro-2-yodoetano en el EJEMPLO 180A.

- 30 **EJEMPLO 183B**

(*R*)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-amina

- 35 **[0758]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 183A el EJEMPLO 180A en el EJEMPLO 180B.

EJEMPLO 183C

- 40 (*R*)-4-(1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0759] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 183B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

- 45 **EJEMPLO 183D**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([(3*R*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 50 **[0760]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 183C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (m, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 6H), 2,39 (c, 1H), 2,19-2,28 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 55 **EJEMPLO 184**

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]metoxi)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 60 **EJEMPLO 184A**

(*S*)-3-((2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 65 **[0761]** Se añadió hidruro de sodio (0,238 g) a una solución de (*S*)-3-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,300 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-

nitrobenzenosulfonamida (0,295 g) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se repartió la reacción entre agua (25 ml) y diclorometano (50 ml) y se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (5,96 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,2 a 2 %/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 5 36 m/minuto) dio el compuesto del título.

EJEMPLO 184B

(S)-3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metoxi)benzenosulfonamida

10

[0762] Se añadió cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 1,0 ml) a (S)-3-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,433 g). Después de agitar durante 1 hora, se concentró la reacción y se repartió entre diclorometano (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml). Se separó la fase acuosa y se concentró. Se trituró el residuo con metanol (100 ml), se filtró y se concentró, se trató con cianoborohidruro de sodio (0,068 g) y ciclobutanona (0,078 g) y se agitó durante una noche. Se repartió la reacción entre diclorometano (50 ml), agua (25 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título.

15

EJEMPLO 184C

20

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metoxi)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0763]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 184B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 11,45-11,01 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,33 (t, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,74-6,59 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,49 (td, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,44 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,19 (d, 6H), 1,98 (d, 2H), 1,74-1,52 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 185

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(4-hidroxi**ben**cil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0764]

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-hidroxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el EJEMPLO 174. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 11,67 (s a, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 4H), 1,97 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

EJEMPLO 186

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(3-hidroxi**ben**zil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

[0765] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-hidroxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el EJEMPLO 174. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 11,67 (s a, 1H), 9,27-9,32 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

50

EJEMPLO 187

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(3-(difluorometoxi)**ben**cil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

[0766] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-difluorometoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el EJEMPLO 174. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,34 (t, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (ddd, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

60

EJEMPLO 188

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-([*cis*-3-morfolin-4-ilciclo**pen**till]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

EJEMPLO 188A

cis-3-Morfolinociclopentanocarboxilato de metilo

5

[0767] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-oxociclopentanocarboxilato de metilo el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por morfolina el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 188B

10

cis-3-Morfolinociclopentilmetanol

[0768] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 188A el EJEMPLO 101C en el EJEMPLO 101D.

15

EJEMPLO 188C

4-((cis-3-Morfolinociclopentil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

20 **[0769]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 188B el (1,4-dioxan-2-il)metanol en el EJEMPLO 12A.

EJEMPLO 188D

25 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-((cis-3-morfolin-4-ilciclopentil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0770] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 188C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

30

EJEMPLO 189

35

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-((4-(metilsulfonil)amino)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 189A

40

Éster *terc*-butílico del ácido trans-(4-metanosulfonilaminociclohexil)carbámico

[0771] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de metanosulfonilo el cloruro de acetilo en el EJEMPLO 179A.

45

EJEMPLO 189B

trans-*N*-(4-Aminociclohexil)metanosulfonamida

50 **[0772]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 189A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 189C

55 trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-((4-(metilsulfonil)amino)ciclohexil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0773] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 189B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (s a, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,75 (s a, 2H), 2,28-2,10 (m, 6H), 2,05-1,90 (m, 6H), 1,55-1,32 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

60

EJEMPLO 190

65

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-3-

[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 190A

5 4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

[0774] Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 17A reemplazando la (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 4-amino-1-ciclopropilpiperidina.

10 **EJEMPLO 190B**

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 **[0775]** Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 1G reemplazando el EJEMPLO 1E y el EJEMPLO por el EJEMPLO 3J y el EJEMPLO 190A, respectivamente. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,13 (m, 5H), 2,73 (m, 5H), 2,22 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,70 (m, 1H), 1,41 (m, 5H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

20

EJEMPLO 191

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

EJEMPLO 191A

3-Nitro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)bencenosulfonamida

30 **[0776]** Se añadió hidruro de sodio (0,223 g) a una solución de 4-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,300 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,276 g) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se repartió la reacción entre agua (25 ml) y diclorometano (50 ml) y se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (5,57 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El tratamiento con HCl (4,0 M
35 en dioxano, 2 ml) y metanol (2 ml) durante 1 hora, seguido de concentración, trituración con diclorometano y filtración, dio el compuesto del título.

EJEMPLO 191B

40 3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

[0777] Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,027 g) a una suspensión de 3-nitro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)bencenosulfonamida (0,100 g) y ciclobutanona (0,030 g) en metanol (1 ml). Después de agitar durante una noche, se inactivó la reacción con NaHCO₃ saturado (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Se secó la
45 fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 191C

50 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0778] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 191B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 11,46-10,46 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,61-7,41 (m, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21
55 (s, 1H), 4,67-4,40 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,78 (s, 4H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,39 (s, 4H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 192

60 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-fluoro-1-tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 192A

65 4-((4-Fluoro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0779] Se agitó durante una noche una mezcla del EJEMPLO 173A (0,4 g), dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (0,179 g), cianoborohidruro de sodio (0,112 g) y ácido acético (0,5 ml) en tetrahydrofurano (3 ml). Se retiraron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/metanol/NH₄OH 100:5:0,5, dando el producto deseado.

5

EJEMPLO 192B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(4-fluoro-1-tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10

[0780] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 192A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,93 (dd, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,76 (s, 4H), 2,09-2,22 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,52-1,27 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

15

EJEMPLO 193

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(4-fluoro-1-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

EJEMPLO 193A

4-((4-Fluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

25

[0781] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por dihidrofuran-3(2*H*)-ona la dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona en el EJEMPLO 192A.

EJEMPLO 193B

30

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(4-fluoro-1-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0782] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 193A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99-8,00 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,05 (d2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,76-3,83 (m, 3H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,79 (s, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,84-1,99 (m, 8H), 1,52-1,27 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

35

EJEMPLO 194

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 194A

4-((4-Fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0783] Se agitó durante una noche una mezcla del EJEMPLO 173A (0,4 g), cloruro de metanosulfonilo (0,113 g) y trietilamina (0,64 ml) en diclorometano (5 ml). Se cargó la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo:metanol 100:1, dando el producto limpio.

50

EJEMPLO 194B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

[0784] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 194A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38-6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,96-3,01 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,25-2,34 (m, 4H), 2,13-2,16 (m, 6H), 2,01-2,07 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

60

EJEMPLO 195

65

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]metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 195A

5 (*R*)-3-((4-*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0785] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-3-(aminometil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo la 1-acetilpiperidin-4-amina en el EJEMPLO 53B.

10

EJEMPLO 195B

(*S*)-2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilmetilamino)fenilsulfonil)benzamida

15

[0786] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 195A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 195C

20

(*R*)-2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

[0787] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 195B el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por oxetan-3-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) 11,67 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 5H), 1,95 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

EJEMPLO 196

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

EJEMPLO 196A

trans-4-(4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0788] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 12A reemplazando (1,4-dioxan-2-il)metanol por trans-(4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (preparado según los procedimientos del documento WO 2008/124878).

EJEMPLO 196B

45

trans-2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-4-(((1*R*,4*R*)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

[0789] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 1G, usando el EJEMPLO 196A en lugar del EJEMPLO 1F y el EJEMPLO 3J en lugar del EJEMPLO 1E.

50

EJEMPLO 196C

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

[0790] Se trató el EJEMPLO 196B (150 mg) en diclorometano (5 ml) y metanol (2 ml) con HCl acuoso al 10 % (3 ml) durante 1 hora y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 40-60 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95-8,08 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,05-2,39 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,46-1,93 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,98-1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

60

65

EJEMPLO 197

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 197A

3-(4-(Aminometil)fenoxi)-*N,N*-dimetilpropan-1-amina

- 10 **[0791]** Se trató 4-(3-(dimetilamino)propoxi)benzonitrilo (300 mg) en metanol (20 ml) con níquel Raney (húmedo, 1,5 g) en atmósfera de H₂ (207 kPa) durante 4 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 197B

15

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 20 **[0792]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 120B, usando el EJEMPLO 197A en lugar del EJEMPLO 120A. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,09-2,24 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 198

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({4-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 198A

(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)metanamina

- 35 **[0793]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 197A usando 4-(2-morfolinoetoxi)benzonitrilo en lugar de 4-(3-(dimetilamino)propoxi)benzonitrilo.

EJEMPLO 198B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({4-(2-morfolin-4-iletoxi)bencil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 45 **[0794]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 120B usando el EJEMPLO 198A en lugar del EJEMPLO 120A. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,54-3,61 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,71-2,78 (m, 4H), 2,07-2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 199

50 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({(E)-4-hidroxi-1-adamantil}metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 199A

55 4-[(E)-4-Hidroxiadamantan-1-ilmetil]-amino]-3-nitrobenzenosulfonamida

- 60 **[0795]** Se trataron 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,5 g) y 5-(aminometil)adamantan-2-ol (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con trietilamina (1 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC en fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 40-60 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando dos isómeros que se asignaron temporalmente como EJEMPLO 199A y EJEMPLO 199B, respectivamente.

EJEMPLO 199B

65 4-[(Z)-4-Hidroxiadamantan-1-ilmetil]-amino]-3-nitrobenzenosulfonamida

- [0796]** Se trataron 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,5 g) y 5-(aminometil)adamantan-2-ol (0,6 g) en

tetrahidrofurano (10 ml) con trietilamina (1 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC en fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 40-60% en ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando dos isómeros que se asignaron temporalmente como EJEMPLO 199A y EJEMPLO 199B, respectivamente.

5 **EJEMPLO 199C**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(((*E*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10 **[0797]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 199A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,02-3,16 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,76-1,88 (m, 3H), 1,49-1,61 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 1,29 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

EJEMPLO 200

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(((*Z*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

[0798] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 199B en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,08 (d, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,79-1,99 (m, 7H), 1,55-1,69 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,22 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

25

EJEMPLO 201

N-([4-((1*S*,4*S*)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

EJEMPLO 201A

4-((1*S*,4*S*)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida. Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 12A reemplazando el (1,4-dioxan-2-il)metanol por (1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetanol.

35

EJEMPLO 201B

N-([4-((1*S*,4*S*)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

[0799] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 201A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95-8,10 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,92-6,23 (m, 3H), 3,65-4,39 (m, 3H), 3,00-3,22 (m, 4H), 2,76-2,98 (m, 4H), 2,28 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,71-1,91 (m, 1H), 1,33-1,47 (m, 3H), 1,20-1,32 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,50-0,66 (m, 1H).

45

EJEMPLO 202

50

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0800] Se disolvió el EJEMPLO 82 (140 mg) en dioxano (3,0 ml), se añadieron clorhidrato de 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (30 mg) y trietilamina (0,100 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 40 horas. Se concentró la reacción y se purificó el material bruto por HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm, 10 μm y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de la sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, dando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,37 (d a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,08 (m a, 4H), 2,82 (dd, 1H), 2,75 (s, 5H), 2,43 (dd, 1H), 2,21 (m a, 4H), 2,16 (t a, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

65 **EJEMPLO 203**

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 203A

5

4-(((1R,4R,5R,6S)-5,6-Dihidroxiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0801] Se añadieron *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (184 mg) y OsO₄ (al 2,5 % en 2-metil-2-propanol) (1,05 ml) a una solución del EJEMPLO 201A (340 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y se purificó por HPLC en fase inversa, proporcionando dos isómeros que se asignaron temporalmente como EJEMPLO 203A y EJEMPLO 203B, respectivamente

EJEMPLO 203B

15 4-(((1R,4R,5S,6R)-5,6-Dihidroxiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0802] Se añadieron *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (184 mg) y OsO₄ (al 2,5 % en 2-metil-2-propanol) (1,05 ml) a una solución del EJEMPLO 201A (340 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y se purificó por HPLC en fase inversa, proporcionando dos isómeros que se asignaron temporalmente como EJEMPLO 203A y EJEMPLO 203B, respectivamente

EJEMPLO 203C

25 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1R,4R,5R,6S)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0803] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 203A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97-8,07 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,58 (dd, 2H), 4,07-4,19 (m, 2H), 3,82 (t, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,09-2,34 (m, 8H), 2,04-2,09 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 3H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,11 (d, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,67-0,76 (m, 1H).

EJEMPLO 204

35 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1R,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0804] Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 203B en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98-8,07 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,58 (dd, 2H), 4,13 (dd, 2H), 3,82 (t, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,09-2,35 (m, 8H), 2,07 (s, 2H), 1,93-2,02 (m, 3H), 1,61-1,80 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,11 (d, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,66-0,78 (m, 1H).

EJEMPLO 205

45

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[3-oxociclohexil]metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 205A

50

1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo

[0805] Se añadió 1,2-bis(trimetilsiloxi)etano (4,55 ml) a una solución de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,034 ml) en diclorometano seco (5 ml), seguido de 3-oxociclohexanocarboxilato de metilo (2,9 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a -78 °C. Se inactivó la mezcla de reacción con piridina seca (0,5 ml), se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con éter. Se secó la fase de éter sobre Na₂CO₃/Na₂SO₄. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo al 5-30 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 205B

1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-7-ilmetanol

[0806] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 205A el EJEMPLO 101C en el EJEMPLO 101D.

EJEMPLO 205C

3-Nitro-4-((3-oxociclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

- 5 **[0807]** Se añadió hidruro de sodio (0,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y después 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-7-ilmetanol (0,5 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,65 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió lentamente agua (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y concentrar el filtrado, se
- 10 purificó el residuo por cromatografía en fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 30-60% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %.

EJEMPLO 205D

- 15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-oxociclohexil)metoxi)fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo [2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0808]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 205C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 8H), 1,96 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).
- 20

EJEMPLO 206

- 25 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 206A

- 30 2-Cloro-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienocarbaldéhidó

- [0809]** Se añadió *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) en diclorometano (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se enfrió la mezcla a -10 °C. Se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 ml) y se calentó la solución hasta temperatura ambiente. Se añadió entonces lentamente 4,4-dimetilciclohex-2-enona (5,5 ml) y se calentó la
- 35 mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se inactivó con una solución a 0 °C de acetato de sodio (25 g en 50 ml de agua). Se extrajo la fase acuosa con dietiléter (200 ml x3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto.

EJEMPLO 206B

- 40 2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienocarbaldéhidó

- [0810]** Se añadieron el EJEMPLO 206A (6,8 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,5 g) y acetato de paladio (II) (0,2 g) en agua (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l, dando una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (15 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g). Después de desgasificar, se agitó la mezcla a 45 °C durante 4 horas. Después de enfriar y filtrar a través de gel de sílice en un embudo, se usó dietiléter (4x 200 ml) para extraer el
- 45 producto. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.
- 50

EJEMPLO 206C

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 55 **[0811]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 206B el 4'-clorobifenil-2-carboxaldéhidó y por el EJEMPLO 15F el piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 206D

- 60 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienil)metil)piperazin-1-il)benzoico

- [0812]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 206C el EJEMPLO 101E en el EJEMPLO 101F.
- 65

EJEMPLO 206E

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5
[0813] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 206D el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 1F el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,00 (s, 6H).

EJEMPLO 207

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[4-({(3*R*)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 207A

(*R*)-1-(1,3-Difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina

20
[0814] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 151A.

EJEMPLO 207B

25 (*R*)-4-(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0815] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 207A el EJEMPLO 151A en el EJEMPLO 151B.

EJEMPLO 207C

35 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[4-({(3*R*)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0816] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 207B el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,52-11,24 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (t, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,70 (d, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,11-2,87 (m, 7H), 2,74 (dd, 4H), 2,35-2,13 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 208

45 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 208A

2-((4-Fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina

50
[0817] Se enfrió a 0 °C una mezcla del EJEMPLO 37C (0,537 g), 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,156 g) y trifeniilfosfina (1,574 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió a esta solución (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,921 g). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1, dando el producto deseado.

EJEMPLO 208B

6-((4-Fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonamida

60
[0818] Se enfrió a -42 °C el EJEMPLO 207A (1,3 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con un baño frío de CH₃CN/hielo seco. Se añadió a esta solución gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M (1,6 ml) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -42 °C, se dejó calentar entonces a 0 °C durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo a -42 °C y se burbujeó SO₂ a su través durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 minutos. Se añadió a esta solución dicloruro de sulfuro (0,433 g). Calentando a temperatura ambiente, se añadió NH₄OH concentrado (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante

otras 2 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 3:1, dando el compuesto del título.

5

EJEMPLO 208C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10

[0819] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 208B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

15

EJEMPLO 209

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-(((3S)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil)amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20

EJEMPLO 209A

(S)-(1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de *tert*-butilo

25

[0820] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de *tert*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 209B

30

(S)-(1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metanamina

[0821] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 209A el (S)-4,4-difluoropirrolidino-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo en el EJEMPLO 168A.

35

EJEMPLO 209C

(S)-3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

40

[0822] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el EJEMPLO 209B el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 209D

45

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[3-nitro-4-(((3S)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metil)amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0823] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 209C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,02 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,67 (t, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,57 (dd, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,36 (t, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,18 (m, 5H), 1,93 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

50

EJEMPLO 210

55

trans-N-((5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 210A

60

(4-Metoxiciclohexil)metanol

[0824] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico el 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo en el EJEMPLO 126A.

65

EJEMPLO 210B

trans-5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0825] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 210A el tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 210C

trans-*N*-((5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0826] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 210C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, J 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,06-3,09 (m, 4H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,04-1,13 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 211

cis-*N*-((5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 211 A

cis-5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

25

[0827] Se aisló el compuesto del título como subproducto en la síntesis del EJEMPLO 210B.

EJEMPLO 211B

cis-*N*-((5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0828] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 211A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (s, 4H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 212

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-ilpirrolidin-3-il)amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 212A

(*S*)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[0829] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*S*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 212B

(*S*)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina

[0830] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 212A el (*S*)-4,4-difluorpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo en el EJEMPLO 168A.

EJEMPLO 212C

(*S*)-3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

60

[0831] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el EJEMPLO 212B el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 212D

65

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-ilpirrolidin-3-

il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0832] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 212C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,37 (dd, 5 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,09 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 213

10

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 213A

15

4-((4-(2-(2-Metoxietoxi)etil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0833] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2-(2'-metoxietoxi)etilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

20

EJEMPLO 213B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

[0834] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 213A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,98 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,72 (dd, 1H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,51 (t, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,30-2,05 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

EJEMPLO 214

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([4-(cianometil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

EJEMPLO 214A

4-((4-(Cianometil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

40

[0835] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-bromoacetónitrilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 214B

45

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([4-(cianometil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0836] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 214A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,65 (dt, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,87 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,60 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

50

EJEMPLO 215

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 215A

60

4-((4-(2-(Dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0837] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoacetilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

65

EJEMPLO 215B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

[0838] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 215A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

10

EJEMPLO 216

Ácido (2-([4-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil]amino]metil)morfolin-4-il)acético

15

EJEMPLO 216A

2-(2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino)acetato de *terc*-butilo

20 **[0839]**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-bromoacetato de *terc*-butilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 216B

2-(2-((4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)morfolino)acetato de *terc*-butilo

25

[0840] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 216A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D.

30

EJEMPLO 216C

Ácido (2-([4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil]amino]metil)morfolin-4-il)acético

35

[0841] Se preparó el compuesto del título tratando el EJEMPLO 216B con ácido trifluoroacético al 50 % en diclorometano. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,97 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,79 (dt, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,88 (d, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,57 (dt, 1H), 2,43 (t, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

EJEMPLO 217

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 217A

[0842] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 134A el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

50

EJEMPLO 217B

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

[0843] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 217A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,64 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

EJEMPLO 218

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

EJEMPLO 218A

4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5

[0844] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 134A el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 173B.

EJEMPLO 218B

10

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0845] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 218A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

20

EJEMPLO 219

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[5-(metilsulfonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

EJEMPLO 219A

5-(Metiltio)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0846] Se calentó a 80 °C durante una noche una mezcla del EJEMPLO 36B (0,1 g) y metanotiolato de sodio (0,04 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Después de enfriar, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

35

EJEMPLO 219B

5-(Metilsulfonil)-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40

[0847] Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del EJEMPLO 219A (0,15 g) y ácido metacloroperóxibenzoico al 75 % (0,217 g) en cloroformo (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

45

EJEMPLO 219C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[5-(metilsulfonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 219B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,36-2,38 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,38-1,402 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

55

EJEMPLO 220

60

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 220A

65

4-((4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

[0848] Se añadió hidruro de sodio (0,596 g) a una solución del EJEMPLO 37C (0,500 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió tetrahidrofurano adicional (25 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos, se añadió entonces 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida (1,145 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (5 ml).

- 5 Después de agitar durante 2 horas, se repartió la mezcla de reacción entre HCl acuoso 1 N (50 ml) y diclorometano (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el sólido resultante sobre gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5 %/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/min), proporcionando el compuesto del título.

10 **EJEMPLO 220B**

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)sulfonil]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 15 **[0849]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 220A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35-8,22 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (d, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 2,02-1,74 (m, 6H), 1,40 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

20 **EJEMPLO 221**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 **EJEMPLO 221A**

4-((4-Metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- [0850]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 221B

- 35 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 221A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 222

- 45 4-(4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)piperazino-1-carboxilato de etilo

EJEMPLO 222A

- 50 4-(2-Nitro-4-sulfamoilfenil)piperazino-1-carboxilato de etilo

[0851] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por piperazin-1-carboxilato de etilo la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

55 **EJEMPLO 222B**

4-(4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo

- 60 **[0852]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 222A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,07 (c, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,17 (d, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

65 **EJEMPLO 223**

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 223A**

[0853] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(piperidin-4-il)morfolina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

10 **EJEMPLO 223B**

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 **[0854]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 223A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,53 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,44 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

20

EJEMPLO 224

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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25

EJEMPLO 224A

(*R*)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

30 **[0855]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 224B

35 (*R*)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina

[0856] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 224A el (*S*)-4,4-difluoropirrolidino-1,2-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo en el EJEMPLO 168A.

40 **EJEMPLO 224C**

(*R*)-3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilamino)bencenosulfonamida

45 **[0857]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 224B el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 224D

50 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0858] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 224C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,03 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,67 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

55

EJEMPLO 225

60 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il}amino}-3-[[trifluorometil}sulfonil]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 225A

65 (*R*)-4-(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

[0859] Se añadió diisopropiletilamina (0,559 ml) al EJEMPLO 207A (0,217 g) y 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (0,281 g) en tetrahidrofurano (5 ml), se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó entonces a 50 °C durante 1 hora. Se concentró la reacción, se cargó el residuo en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,75 %/diclorometano a 5 metanol al 7,5 %/diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 225B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-10 3-il]amino}-3-(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0860] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 225A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,52-11,23 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 15 7,10-6,97 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,60 (dd, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,11-2,63 (m, 12H), 2,19 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,40 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 226

20 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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 226A

25 4-(4-(N-(2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoyl)-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0861] Se añadió base de Hunig (1 ml) a una solución del EJEMPLO 82 (800 mg) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (203 mg) en dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla a 120 °C durante una noche. Se diluyó la 30 mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con metanol al 3 % en diclorometano, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 226B

35 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonyl)benzamida

[0862] Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución el EJEMPLO 226A (902 mg) en diclorometano 40 (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se concentró con diclorometano dos veces, procurando el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 226C

45 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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[0863] Se añadieron acetona (54 mg) y MP-cianoborohidruro (150 mg, 2,25 mmol/g) a una solución del 50 EJEMPLO 226B (79 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (1 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con NH₃ 7 N en metanol al 5 al 10 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,09 (s, 1 H), 8,34 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,66 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (m, 9H), 1,97 (s, 3H), 1,40 (t, 2H), 55 1,23 (s, 8H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 227

60 N-[(4-{[1-*terc*-Butilpiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 227A

65 1-*terc*-Butilpiperidin-4-amina

[0864] Se añadieron formiato de amonio (20,3 g) y 0,5 g de Pd/C (al 10 %) a una solución de 1-*terc*-

butilpiperidin-4-one (5,0 g) en metanol (100 ml) y agua (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y filtrar, se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

5

EJEMPLO 227B

4-(1-*terc*-Butilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 10 **[0865]** Se añadió base de Hunig (6 ml) a una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,2 g) y EJEMPLO 227A (1,56 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agitó la mezcla durante 3 días. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) y se agitó hasta que desapareció el sólido en la solución. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se extrajeron las fases acuosas combinadas de nuevo con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄.
- 15 Después de filtrar, se evaporó el disolvente, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 227C

20 *N*-({4-([1-*terc*-Butilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0866]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 227B el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,93 (dd, 25 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,04 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (m, 9H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,32 (m, 9H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 228

30 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-([1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 228A

35 3-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0867] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-(aminometil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 228B

3-Nitro-4-(piperidin-3-ilmetilamino)bencenosulfonamida

- [0868]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 228A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

EJEMPLO 228C

50 4-((1-(2-Metoxietil)piperidin-3-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0869] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 228B el EJEMPLO 134A y por bromuro de 2-metoxietilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 228D

55 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-([1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0870]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 228C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅, 90 °C) δ 12,40 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,95 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,24 (m, 7H), 2,06 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,15 (m, 1H), 0,95 (s, 6H).

EJEMPLO 229

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(cianometil)piperidin-3-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 229A

5 4-((1-(Cianometil)piperidin-3-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0871] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 228B el EJEMPLO 134A y por 2-bromoacetronitrilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 229B

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(cianometil)piperidin-3-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0872] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 229A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,71-2,65 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (m, 20 1H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 230

25 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]metoxi)-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 230A

30 4-((4-Fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

[0873] Se añadió hidruro de sodio (0,342 g) a una solución de (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,315 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida (0,658 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (2 ml), seguido de tetrahidrofurano adicional (5 ml). Después de agitar durante 1 hora, se vertió la reacción en diclorometano (50 ml) y se concentró. Se sometió a cromatografía el aceite resultante sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de NH₃ 7 N en metanol al 1,0 a 10 %/diclorometano durante 20 minutos y manteniendo entonces NH₃ 7 N en metanol al 10 %/diclorometano durante 5 minutos (flujo= 30 ml/min), proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 230B

45 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]metoxi)-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0874] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 230A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63-11,57 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,28-8,17 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 3,06 (s, 8H), 2,79 (s, 4H), 2,06 (d, 13H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 231

55 *N*-[(5-Cloro-6-((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)amino)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 231A

(*R*)-5-Cloro-6-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-sulfonamida

60 **[0875]** Se añadió diisopropiletilamina (0,131 ml) al EJEMPLO 207A (0,051 g) y al EJEMPLO 40A (0,049 g) en dioxano (5 ml), se calentó la reacción a 75 °C durante 1 hora y después a 85 °C durante 2 días. Se concentró la reacción, se cargó sobre gel de sílice (Reveleris 12 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,75 %/diclorometano a metanol al 7,5 %/diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 231B

N-[[(5-Cloro-6-((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)amino)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0876] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 231A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,44-11,11 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,77-4,39 (m, 5H), 3,19-2,63 (m, 11H), 2,19 (s, 7H), 1,91 (d, 3H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

10 **EJEMPLO 232**

4-[(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil)sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 **EJEMPLO 232A**

4-Nitrosopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0877] Se enfrió a -10 °C HCl acuoso 6 N (30 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se añadió piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g). Se añadió lentamente nitrito de sodio (4,5 g) disuelto en 35 ml de agua. Se usó NaOH (10 g en 20 ml de agua) para neutralizar la solución. Se usó diclorometano (3x 50 ml) para extraer el producto. Después de secar sobre Na₂SO₄ y filtrar, se concentró la solución. Se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice (Analogix, SF65-400 g) y se purificó eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en hexano.

25 **EJEMPLO 232B**

4-Aminopiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0878] Se añadieron el EJEMPLO 232A (0,15 g) y cinc (1 g) en agua/metanol (1:1, 10 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml, dando una suspensión. Se enfrió la mezcla a 0 °C. Se añadió lentamente HCl acuoso 12 N (2 ml) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 minutos. Se usó una solución de NaOH acuoso para ajustar la mezcla a pH básico. Se filtró la mezcla y se extrajo con éter (3x 30 ml). Después de secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar, se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice (Analogix, SF15-12 g) y se purificó eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en hexano.

35 **EJEMPLO 232C**

4-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0879] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 232B la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 232D

4-[(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil)sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0880] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 232C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,47 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,27 (m, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,76 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,41 (m, 11H), 1,24 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 233

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 233A

60 Pentafluoruro de 2-(5-bromo-2-nitrofenil)azufre

[0881] Se añadió KNO₃ (780 mg) a una solución de pentafluoruro de 3-bromofenilazufre (2,18 g) en H₂SO₄ concentrado (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con dietiléter (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y filtrar, se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 233B

Pentafluoruro de 2-(5-bromo-2-aminofenil)azufre

- 5 **[0882]** Se añadieron el EJEMPLO 233A (6,4 g) y tetrahydrofurano (300 ml) a Ra-Ni, (12,80 g) en un frasco a presión de 50 ml y se agitó la mezcla durante 2 horas a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 233C

- 10 4-Bromo-2-pentafluorosulfanil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)anilina

- [0883]** Se añadieron tetrahydro-2*H*-pirano-4-carbaldehído (1,68 g) y decaborano (1,1 g) a una solución del EJEMPLO 233B (4,4 g) en metanol (50 ml). Se agitó la mezcla y se monitorizó por cromatografía de capa fina. Se añadió más tetrahydro-2*H*-pirano-4-carbaldehído (500 mg) a la mezcla agitada para llevar la reacción hasta la terminación. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se añadieron acetato de etilo (500 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente y la cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 233D

4-Tioacetoxi-2-pentafluorosulfanil-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)anilina

- [0884]** Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (27 mg) y xantfos (33 mg) a una solución del EJEMPLO 233C (456 mg) y etanotioato de potasio (197 mg) en dioxano (4 ml), seguidos de *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml). Se purgó la mezcla con argón, se selló y se agitó con irradiación de microondas durante 60 minutos a 120 °C. Se disolvió la mezcla en acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente, seguido de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en hexano) proporcionaron el compuesto del título.

EJEMPLO 233E

3-Pentafluorosulfanil-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenilsulfonamida

- 35 **[0885]** Se añadió *N*-clorosuccinimida (527 mg) a una mezcla de HCl acuoso 2 N (1,5 ml) y acetonitrilo (12 ml) y se enfrió entonces a 0 °C. Se añadió una solución del EJEMPLO 233D (386 mg) en acetonitrilo (3 ml) a la mezcla, que se agitó entonces a 0 °C durante 2 horas, se diluyó entonces con acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se disolvió el residuo en alcohol isopropílico (20 ml) y se enfrió a 0 °C agitando. Se añadió entonces hidróxido de amonio (conc., 10 ml) a la mezcla. Después de agitar durante 2 horas, se concentró la mezcla a vacío y se añadió el residuo a acetato de etilo (400 ml) y agua (150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se purificó el residuo por columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en diclorometano), proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 233F

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 50 **[0886]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 233E el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,33 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,97 (m, 3H), 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 234

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-metoxitetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 234A

4-Viniltetrahydro-2*H*-piran-4-ol

- [0887]** Se trató dihydro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (8,01 g) en etiléter anhidro (50 ml) con bromuro de vinilmagnesio 1,0 M (104 ml) durante 20 minutos a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con NH₄Cl saturado y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con

etiléter adicional tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

5 **EJEMPLO 234B**

4-Metoxi-4-viniltetrahidro-2*H*-pirano

[0888] Se añadió hidruro de sodio al 60 % (5,28 g) en porciones a una solución del EJEMPLO 234A (9,4 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, se calentó la solución a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió a esta suspensión lentamente sulfato de dimetilo (8,41 ml). Se calentó la solución a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó con NH₄Cl acuoso saturado frío. Después de extraer con dietiléter varias veces, se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 1-10 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 234C

4-Metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-carbaldehído

[0889] Se trató el EJEMPLO 234B (4,3 g) en tetrahidrofurano (200 ml) y agua (67 ml) con tetróxido de osmio al 4 % en agua (9,24 ml). Se añadió a esta solución peryodato de potasio (13,91 g) en porciones durante 2 horas. Se agitó la solución durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla seguida de extracciones repetidas con dietiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-20 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 234D

30 (4-Metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol

[0890] Se enfrió a 0 °C el EJEMPLO 234C (1,8 g) en 2-propanol (28 ml) y agua (7 ml). Se añadió a esta solución borohidruro de sodio (0,709 g). Se agitó la solución y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se inactivó la reacción con acetona y se agitó durante otra hora. Se separó el líquido transparente del sólido por decantación. Se usó acetato de etilo adicional para lavar el sólido y se decantó la mezcla. Se concentraron las soluciones orgánicas combinadas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 234E

4-((4-Metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[0891] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 234D el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 234F

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-((4-([4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0892] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 234E el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04-8,07 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65-3,67 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,30 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,61-1,74 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 235

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)oxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 235A

(*R*)-3-(2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0893] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-3-hidroxi-1-pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 235B

5 (R)-3-(4-(N-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0894] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 235A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G.

10

EJEMPLO 235C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(4-((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)oxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15

[0895] Se añadió ácido trifluoroacético (0,377 ml) a una solución del EJEMPLO 235B (0,230 g) en diclorometano (3 ml). Después de agitar durante 4 horas, se concentró la reacción, se disolvió entonces en diclorometano (3 ml) y se trató con 1,3-difluoropropan-2-ona (0,028 g) seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (0,078 g). Después de agitar durante 4 horas, se inactivó la reacción mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado y diclorometano (5 ml). Se diluyó la reacción con diclorometano (250 ml) y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración con acetonitrilo dio el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,52 (d, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,17-5,06 (m, 1H), 4,60 (d, 4H), 2,98 (d, 12H), 2,37-2,02 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

25

EJEMPLO 236

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-([4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

EJEMPLO 236A

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-(piperazin-1-ilamino)fenil)sulfonil)benzamida

35

[0896] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 232D el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 236B

40

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-([4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0897] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 236A el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por oxetan-3-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s a, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,09 (m, 11H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 237

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0898] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 236A el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s a, 1H), 9,27 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (m, 7H), 0,93 (s, 6H).

60

EJEMPLO 238

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-((3*R*)-tetrahydrofuran-3-ilamino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65

EJEMPLO 238A

(*R*)-3-Nitro-4-(tetrahidrofuran-3-ilamino)benzenosulfonamida

[0899] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-tetrahidrofuran-3-amina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 238B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-nitro-4-((3*R*)-tetrahidrofuran-3-ilamino)fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0900] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 238A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 239

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 239A

4-(4-Difluorociclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo

[0901] Se agitaron (4-oxociclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo (5 g) y trifluoruro de dietilaminoazufre (7,45 g) en diclorometano (100 ml) durante 24 horas. Se inactivó la mezcla con tampón a pH 7 (100 ml) y se vertió en éter (400 ml). Se separó la solución resultante, se lavó la fase orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera y se concentró entonces, dando el producto bruto y el subproducto de fluoroolefina en relación 3:2. Se suspendió el material bruto en tetrahidrofurano (70 ml) y agua (30 ml), se añadieron *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (1,75 g) y OsO₄ (solución al 2,5 % en peso en *terc*-butanol) y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se añadió entonces Na₂S₂O₃ (10 g) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se diluyó entonces la mezcla con éter (300 ml), se separó la solución resultante, se aclaró dos veces con agua y una vez con salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5-10 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 239B

(4,4-Difluorociclohexil)metanamina

[0902] Se agitó durante 2 horas una solución del EJEMPLO 239A (3 g) en diclorometano (35 ml), ácido trifluoroacético (15 ml) y trietilsilano (1 ml). Se concentró la solución, se concentró entonces en tolueno y se dejó a alto vacío durante 24 horas. Se incorporó el semisólido a éter/hexano y se filtró, proporcionando el compuesto del sólido en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

EJEMPLO 239C

4-((4,4-Difluorociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0903] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 239B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 239D

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0904] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 239C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 12,40 (s, 1H), 11,61 (s a, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,20 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 240

N-(4-[(1-*terc*-Butilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-

1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 240A

5 4-(1-*terc*-Butilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

[0905] Se añadió base de Hunig (1 ml) a una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida (307 mg) y el EJEMPLO 227A (156 mg) en tetrahidrofurano (4 ml). Se agitó la mezcla durante 3 días. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) y se agitó hasta que desapareció el sólido en la solución. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, se extrajeron las fases acuosas combinadas de nuevo con acetato de etilo y se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, se evaporó el disolvente, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 240B

15 *N*-(4-[(1-*terc*-Butilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0906] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 240A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,29 (d, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,19 (m, 8H), 1,96 (s, 3H), 1,27 (m, 12H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 241

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-({[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 241A

2-((4-Sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

[0907] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina y por 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 241B

40 2-((4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

[0908] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 241A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 241 C

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida

50 **[0909]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 241B el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 241D

55 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-({[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0910] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 241C el piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y por oxetan-3-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s a, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,21 (s a, 4H), 2,15 (t, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,76 (t, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 242

N-[(5-Cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 242A**

5-Cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

[0911] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 138D.

EJEMPLO 242B

N-[(5-Cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0912] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 242A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,69-3,71 (m, 3H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14-2,20 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 243

25 *N*-(5-Cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 243A

30 5-Cloro-6-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)piridino-3-sulfonamida

[0913] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida, por 1-ciclopropilpiperidin-4-amina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina y por base de Hunig la *N*¹,*N*¹,*N*²,*N*²-tetrametiletano-1,2-diamina en el EJEMPLO 6A.

35

EJEMPLO 243B

N-(5-Cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

[0914] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 243A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,97 (d a, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,03 (m a, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,42 (m a, 2H), 2,18 (m a, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H), 0,47 (m, 2H), 0,40 (m a, 2H).

45

EJEMPLO 244

N-[(5-Cloro-6-[(2*S*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

EJEMPLO 244A

(*S*)-2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

55

[0915] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*S*)-2-(hidroximetil)-morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo el tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetanol y por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

60 **EJEMPLO 244B**

(*S*)-5-Cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

[0916] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 244A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

65

EJEMPLO 244C

(S)-5-Cloro-6-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

- 5 **[0917]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 244B el EJEMPLO 134A y por 2-bromoacetnitrilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 244D

- 10 *N*-[(5-Cloro-6-((2*S*)-4-(cianometil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0918]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 244C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,99 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,12 (d, 15 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (d, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 245

- 20 *N*-[(5-Cloro-6-((2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 245A

- 25 (S)-5-Cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

- [0919]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 244B el EJEMPLO 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 245B

- 35 *N*-[(5-Cloro-6-((2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [0920]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 245A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,85-4,46 (m, 3H), 4,45-3,87 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 40 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 246

- 45 *N*-[(5-Cloro-6-((2*R*)-4-(cianometil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 246A

- 50 (*R*)-2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

- [0921]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo el tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetanol y por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 246B

(*R*)-5-Cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

- [0922]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 246A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

EJEMPLO 246C

- 65 (*R*)-5-Cloro-6-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- [0923]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 246B el EJEMPLO 134A y por 2-

bromoacetronitrilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 246D

5 *N*-[(5-Cloro-6-[(2*R*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0924] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 246C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,99 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,12 (d, 10 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (d, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 247

15 *N*-[(5-Cloro-6-[(2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 247A

20 (*R*)-5-Cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0925] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 246B el EJEMPLO 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

25 **EJEMPLO 247B**

N-[(5-Cloro-6-[(2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **[0926]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 247A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,85-4,46 (m, 3H), 4,45-3,87 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 35 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 248

40 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{(5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 248A

45 5-Bromo-3-fluoro-2-((4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridina

[0927] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 5-bromo-2,3-difluoropiridina la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 37C el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 248B

50 5-Fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

[0928] Se combinaron el EJEMPLO 248A (0,308 g), carbamato de *tert*-butilo (0,141 g), acetato de paladio (II) (0,011 g), xantfos (0,043 g) y carbonato de cesio (0,489 g) con dioxano (5,0 ml) en un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se purgó el vial con nitrógeno, se tapó y se agitó a 100 °C durante una noche. Se añadieron acetato de paladio (II) (0,011 g), xantfos (0,043 g) y carbamato de *tert*-butilo (0,141 g) adicionales y se continuó el calentamiento a 100 °C durante 8 horas. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el concentrado con acetato de etilo al 7-25 % en hexanos como eluyente.

60 **EJEMPLO 248C**

Cloruro de 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonilo

65 **[0929]** Se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo cloruro de tionilo (1,563 ml) durante 20 minutos a agua (9 ml). Se agitó la mezcla durante 12 horas, dando una solución que contiene SO₂. Separadamente, se añadió

el EJEMPLO 248B (0,295 g) a una mezcla de 1,4-dioxano (3,2 ml) y HCl concentrado (8 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,065 g) en agua (2 ml) y se continuó agitando a 0 °C durante 3 horas. Se añadieron entonces secuencialmente cloruro de cobre (I) (0,042 g) y después la solución recién preparada de material diazotado a la solución que contiene SO₂ anteriormente preparada.

- 5 Se agitó la solución resultante durante 30 minutos y se extrajo entonces con acetato de etilo (2 x 125 ml). Se secaron los extractos combinados (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en hexanos como eluyente.

EJEMPLO 248D

10

5-Fluoro-6-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[0930] Se trató el EJEMPLO 248C (0,08 g) en isopropanol (2 ml) a 0 °C con hidróxido de amonio (1,697 ml), se agitó durante una noche y se concentró entonces hasta sequedad. Se suspendió el sólido obtenido en agua, se

- 15 filtró, se aclaró con agua y se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 248E

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-((5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0931] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 248D el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,55 (d, 2H),
25 3,80 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 250

30 *N*-((5-Cloro-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 250A

35 5-Cloro-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0932] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-metiloxetan-3-il)metanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 250B

N-((5-Cloro-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45 **[0933]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 250A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,45-6,54 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,03-3,11 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

50

EJEMPLO 251

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-((6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 251A

5-Bromo-6-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

60 **[0934]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por 5-bromo-6-cloropiridino-3-sulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 251B

65

6-((4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[0935] Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (57,6 mg) a una suspensión de 5-bromo-6-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida (200 mg) y ciclohexeno (0,549 ml) en acetato de etilo (10 ml). Se agitó la suspensión durante 60 minutos a 120 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía ultrarrápida en fase inversa (C18, 150 g, acetonitrilo 10-100 %/H₂O/ácido trifluoroacético al 0,1 %).

EJEMPLO 251C

10 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-*N*-({6-{{(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi}piridin-3-il}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0936] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 251B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 15 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,18 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,77-1,94 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 252

20 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-*N*-{{4-{{(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 252A

25 (4-(1,3-Difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo

[0937] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por morfolin-2-ilmetilcarbamato de *terc*-butilo el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 1A. 30

EJEMPLO 252B

35 (4-(1,3-Difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metanamina

[0938] Se trató una solución del EJEMPLO 252A (538 mg) en dioxano (4 ml) con HCl 4,0 M en solución de dioxano (1,8 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 252C

4-((4-(1,3-Difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[0939] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 252B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F. 45

EJEMPLO 252D

50 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-*N*-{{4-{{(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0940] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 252C el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 55 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,69 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 253

60 *N*-{{5-Cloro-6-{{1-(cianometil)piperidin-4-il}metoxi}piridin-3-il}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 253A

65 4-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0941] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo el tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetanol y por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

5

EJEMPLO 253B

Ditrifluoroacetato de 5-cloro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)piridino-3-sulfonamida

10 **[0942]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 253A el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 253C

15 5-Cloro-6-((1-(cianometil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[0943] Se combinaron el EJEMPLO 253B (0,061 g), 2-cloroacetnitrilo (0,017 g), carbonato de sodio (0,025 g) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml) en un vial de 4 ml y se calentó a 60 °C durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el concentrado con metanol al 2-10 % en CH₂Cl₂ como eluyente.

20

EJEMPLO 253D

25 *N*-[[(5-Cloro-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0944] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 253C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,04 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,41 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

30

EJEMPLO 254

35 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3*R*]-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 254A

(*R*)-3-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

40

[0945] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-3-aminopirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 254B

45

(*R*)-3-Nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

[0946] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 254A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

50

EJEMPLO 254C

(*R*)-4-(1-(2-(2-Metoxietoxi)etil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 **[0947]** Se añadieron carbonato de sodio (132 mg) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,155 ml) a una solución de (*R*)-3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida (440 mg) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 18 horas y, después de procesamiento acuoso, se purificó el producto bruto en gel de sílice con un gradiente de metanol al 2,5-10 % en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 254D

60 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[3*R*]-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65 **[0948]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 254C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,96 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd,

1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (t, 1H) 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,75-2,66 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

5

EJEMPLO 255

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10

EJEMPLO 255A

(R)-4-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 **[0949]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el EJEMPLO 254C, excepto porque la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

EJEMPLO 255B

20

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 **[0950]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 255A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,01 (d, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,46-8,33 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,27-4,14 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,34 (2, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 256

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]amino}fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 256A

3-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 **[0951]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-aminoazetidino-1-carboxilato de *terc*-butilo el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el EJEMPLO 6A.

EJEMPLO 256B

4-(Azetidín-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

45

[0952] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 256A el (S)-4,4-difluoropirrolidino-1,2-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo en el EJEMPLO 168A.

EJEMPLO 256C

50

3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilamino)bencenosulfonamida

[0953] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 256B el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

55

EJEMPLO 256D

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]amino}fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

60

[0954] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 256C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,04 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,66 (t, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,12 (dd, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (t, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 257

N-[(5-Cloro-6-[[1-(cianometil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 257A

4-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 **[0955]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 126A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 257B

15 Ditrifluoroacetato de 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[0956] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 257A el EJEMPLO 39A en el EJEMPLO 39B.

EJEMPLO 257C

5-Cloro-6-((1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

25 **[0957]** Se trató el EJEMPLO 257B (0,166 g) en acetonitrilo (3 ml) con 2-cloroacetoneitrilo (0,027 g) y carbonato de sodio (0,064 g), se calentó a 60 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0 a 3 % en CH₂Cl₂ como eluyente. Se suspendió el sólido obtenido en agua, se filtró, se aclaró con agua y dietiléter y se secó en una estufa a vacío a 80 °C.

EJEMPLO 257D

30

N-[(5-Cloro-6-[[1-(cianometil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35 **[0958]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 257C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 258

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-(((2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolino-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 258A

(*S*)-2-(Tosiloximetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

50 **[0959]** Se añadieron trietilamina (1,604 ml) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,097 g) a una solución de (*S*)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo (1 g) en diclorometano (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno (50 ml) y salmuera (100 ml). Se extrajo la fase de salmuera con cloruro de metileno (75 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se secaron y se concentraron. Se purificó el material bruto en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 15-65 % en hexano, proporcionando el compuesto del título.

55

EJEMPLO 258B

(*S*)-2-(Azidometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

60

[0960] Se agitó a 90 °C durante 4 horas una solución del EJEMPLO 258A (1,66 g) y azida de sodio (0,581 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml). Se enfrió la mezcla y se concentró hasta sequedad. Se incorporó el residuo a una solución de carbonato de sodio acuosa al 5 % y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la solución orgánica (MgSO₄), se filtró y se concentró, dando un sólido.

65

EJEMPLO 258C

(*R*)-2-(Aminometil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

[0961] Se obtuvo este compuesto mediante la hidrogenación del EJEMPLO 258B bajo 414 kPa de hidrógeno en paladio sobre carbono al 10 % en metanol durante 24 horas, seguido de filtración y evaporación del disolvente.

EJEMPLO 258D

(*R*)-2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

10

[0962] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 258C la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 258E

15

(*S*)-4-(Morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0963] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 258D el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

20

EJEMPLO 258F

(*R*)-4-((4-(2-(Dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

25

[0964] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 258E el EJEMPLO 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metileno en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 258G

30 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[4-((2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0965] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 258F el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 259

40

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[4-((2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 259A

45

(*R*)-2-(Tosiloximetil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

[0966] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (*R*)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo el (*S*)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 258A.

50

EJEMPLO 259B

(*R*)-2-(Azidometil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

55

[0967] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259A el EJEMPLO 258A en el EJEMPLO 258B.

EJEMPLO 259C

60

(*S*)-2-(Aminometil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

[0968] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259B el EJEMPLO 258B en el EJEMPLO 258C.

65

EJEMPLO 259D

(S)-2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

[0969] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259C la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

5

EJEMPLO 259E

(*R*)-4-(Morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 **[0970]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259D el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

EJEMPLO 259F

15 (S)-4-((4-(2-(Dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0971] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259E el EJEMPLO 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

20 **EJEMPLO 259G**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[4-((2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

25 **[0972]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259F el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (s a, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

EJEMPLO 260

N-[(5-Cloro-6-([1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

EJEMPLO 260A

5-Cloro-6-((1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40 **[0973]** Se combinaron el EJEMPLO 253B (0,061 g), clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,061 g) y carbonato de sodio (0,032 g) en un vial de 4 ml con *N,N*-dimetilformamida (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,037 g), carbonato de sodio (0,032 g) y *N,N*-dimetilformamida (1 ml) adicionales y se continuó agitando durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción 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 metanol al 0 a 20 % en CH₂Cl₂ como eluyente.

45

EJEMPLO 260B

N-[(5-Cloro-6-([1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

[0974] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 260A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,91 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,29 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

55

EJEMPLO 261

60 *N*-[(5-Cloro-6-([3*R*]-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 261A

65 (*R*)-3-(3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

[0975] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por (*R*)-3-hidroxi-pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

5 **EJEMPLO 261B**

(*R*)-5-Cloro-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridino-3-sulfonamida

[0976] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 261A el (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 252B.

EJEMPLO 261C

15 (*R*)-5-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)piridino-3-sulfonamida

[0977] Se calentó a 80 °C durante una noche una mezcla del EJEMPLO 261B (353 mg), 1,1-difluoro-2-yodoetano (268 mg) y carbonato de sodio (283 mg) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en columna de gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 3 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 261D

25 *N*-[(5-Cloro-6-((3*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)oxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0978] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 261C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,25-5,97 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 2,98 (m, 30 6H), 2,86 (m, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,24 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 262

35 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(4-((3*R*)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 262A

40 (*R*)-4-(1-(Cianometil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[0979] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-bromoacetronitrilo el 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el EJEMPLO 254C.

EJEMPLO 262B

45 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(4-((3*R*)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0980] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 262A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,15 (s a, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 3H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (m, 6H).

55 **EJEMPLO 263**

4-{4-([4'-Clorobifenil-2-il]metil)-4-metoxipiperidin-1-il)-*N*-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **EJEMPLO 263A**

1-Oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo

[0981] Se añadió hidruro de sodio (6,63 g, al 60 % en aceite mineral) a yoduro de trimetilsulfoxonio (36,5 g) en dimetilsulfóxido (150 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 4-oxopiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo (25,4 g) y se agitó la reacción durante 3 horas. Se vertió la reacción en agua (800 ml) y se

extrajo tres veces con éter. Se lavaron los extractos combinados tres veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, procurando el producto bruto que se usó sin purificación adicional.

EJEMPLO 263B

5 4-(2-(Benciloxi)bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 **[0982]** Se añadió bromuro de 2-(benciloxi)fenil)magnesio (33,8 ml, 1 M) a una solución del EJEMPLO 263A (6,0 g) y CuI (1,07 g) en tetrahidrofurano (220 ml) a 0 °C durante 10 minutos. Se inactivó la reacción con tampón a pH 7 (20 ml), se extrajo dos veces con éter y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 2-20 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 263C

15 4-Hidroxi-4-(2-hidroxibencil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 **[0983]** Se añadieron el EJEMPLO 263B (11,5 g) y metanol (120 ml) a níquel Raney (1,150 g) en un frasco a presión de Al de 250 ml y se agitó durante 1 hora a 207 kPa en atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se concentró la solución, procurando el compuesto del título.

EJEMPLO 263D

25 4-Hidroxi-4-(2-(trifluorometilsulfonilo)xi)bencil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 **[0984]** Se agitó durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 263C (4,6 g), *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (5,88 g) y base de Hunig (2,88 ml) en diclorometano (100 ml). Se concentró la mezcla y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-50 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 263E

35 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-hidroxipiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 **[0985]** Se agitó a 70 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 263D (4,3 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,84 g), K₃PO₄ (2,91 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,36 g) en 2-metiltetrahidrofurano (50 ml). Se enfrió la reacción y se inactivó con agua (50 ml), se extrajo dos veces con éter, se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-30 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 263F

45 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 **[0986]** Se añadió hidruro de sodio (0,36 g, al 60 % en aceite mineral) al EJEMPLO 263E (4,3 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadieron hexametilfosforamida (5 ml) y CH₃I (2,34 ml) y se agitó la reacción a 50 °C durante 18 horas. Se enfrió la reacción y se inactivó con agua (50 ml), se extrajo dos veces con éter y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5-25 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 263G

55 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidina

[0987] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 263F el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 263H

60 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

65 **[0988]** Se agitó a 120 °C durante 18 horas una solución del EJEMPLO 263G (1,4 g), el EJEMPLO 3H (1,06 g) y base de Hunig (0,75 ml) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la reacción y se inactivó con agua (200 ml), se extrajo tres veces con éter, se lavaron los extractos combinados tres veces con agua y salmuera, se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5-50 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 263I

5 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoico

[0989] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 263H el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 3J.

10 **EJEMPLO 263J**

4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-*N*-{[5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 **[0990]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 263I el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 96A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,58 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,11 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

EJEMPLO 264

25 4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[0991] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 263I el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,40 (s a, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

EJEMPLO 265

35 4-{4-[[9-(4-Clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il}-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 265A

40 4-(Piperidin-1-ilmetil)pireridino-1-carboxilato de bencilo

[0992] Se añadió piperidina (6,46 g) a una solución de 4-formilpiperidino-1-carboxilato de bencilo (12,5 g) en tolueno (120 ml). Se agitó la mezcla a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante una noche. Se concentró entonces la mezcla a vacío y se usó directamente el residuo en la siguiente etapa.

45 **EJEMPLO 265B**

9-Oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo

50 **[0993]** Se añadió but-3-enona (3,89 g) a una solución del EJEMPLO 265A (15,88 g) en etanol (300 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante una noche. Se añadió entonces ácido acético (30 ml) a la mezcla, que se agitó de nuevo a reflujo durante una noche. Se concentró entonces la mezcla a vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, la purificación en columna dio el compuesto del título.

55 **EJEMPLO 265C**

9-Hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de bencilo

60 **[0994]** Se añadieron el EJEMPLO 265B (21 g) y tetrahydrofurano (160 ml) a Pt-C al 5 % húmedo (3,15 g) en un frasco a presión de 250 ml y se agitó durante 1 hora a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se concentró el filtrado a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 265D

65 9-Oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de bencilo

[0995] Se añadió peryodinano de Dess-Martin (11,2 g) a una solución del EJEMPLO 265C (8,0 g) en diclorometano (200 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y filtrar, la concentración del disolvente dio el producto, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 265E

10 9-Cloro-8-formil-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

[0996] Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (2,33 ml) a una solución enfriada (0 °C) del EJEMPLO 265D (7,5 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y diclorometano (30 ml). Se agitó entonces la mezcla durante una noche antes de diluir con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con acetato de sodio acuoso, agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y concentrar, se usó directamente el producto bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 265F

20 9-(4-Clorofenil)-8-formil-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

[0997] Se añadió agua (120 ml) a una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (5,94 g), EJEMPLO 265E (11,01 g), acetato de paladio (II) (142 mg), K₂CO₃ (13,2 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10,2 g). Se agitó la mezcla a 50 °C durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y concentrar, se cargó el residuo en una columna y se eluyó con acetato de etilo de 5 a 20 % en hexano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 265G

30 8-((4-(3-(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-9-(4-clorofenil)-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

[0998] Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,24 g) a una solución del EJEMPLO 15F (1,37 g) y el EJEMPLO 265F (1,65 g) en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 265H

40 2-(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[0999] Se añadieron el EJEMPLO 265G (2 g) y tetrahidrofurano (10 ml) a Pd(OH)₂-C al 20 % húmedo (0,400 g) en un frasco a presión de 50 ml y se agitaron durante 16 horas a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y la evaporación del disolvente dio el compuesto del título.

EJEMPLO 265I

50 2-(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1000] Se añadieron 1,3-difluoroacetona (139 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg) a una solución del EJEMPLO 265H (320 mg) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 265J

60 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

[1001] Se añadió LiOH·H₂O (120 mg) a una solución del EJEMPLO 265I (320 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (2 ml) y se agitó la solución durante una noche. Se enfrió la reacción, se neutralizó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano (3x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 265K

4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1002] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 265J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,49 (d, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 4,66 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,04 (m, 5H), 2,70 (m, 6H), 2,23 (m, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,35 (m, 12H).

EJEMPLO 266

4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 266A

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1003] Se añadieron acetona (143 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg) a una solución del EJEMPLO 265H (320 mg) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 266B

Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

[1004] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 266A el EJEMPLO 265I en el EJEMPLO 265J.

EJEMPLO 266C

4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1005] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 266B el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,39 (m, 4H), 7,09 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,27 (dd, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,08 (m, 8H), 2,71 (s, 3H), 2,15 (m, 8H), 1,71 (m, 9H), 1,24 (m, 11H).

EJEMPLO 267

4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1006] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 265J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 40B el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,07 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,23 (m, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,52 (d, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,08 (m, 8H), 2,71 (m, 6H), 2,10 (m, 12H), 1,42 (m, 7H).

EJEMPLO 268

4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1007] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 266B el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 40B el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,94 (dd, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,08 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,28 (dd, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,05 (m, 7H), 2,71 (s, 3H), 2,25 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,63 (m, 8H), 1,30 (m, 9H).

EJEMPLO 269

N-([5-Cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-

1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 269A

5 5-Cloro-6-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1008] Se trató el EJEMPLO 257B (0,131 g) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml) con yodometano (0,043 g) y carbonato de sodio (0,079 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiró la *N,N*-dimetilformamida a alto vacío y se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice funcionalizado con amina con metanol al 0 a 10 2 % en CH₂Cl₂ como eluyente.

EJEMPLO 269B

15 *N*-((5-Cloro-6-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1009] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 269A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,01 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 20 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 5H), 2,14 (t, 4H), 1,97 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 270

25 *N*-((5-Cloro-6-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 270A

30 5-Cloro-6-((1-(2-(dimetilamino)acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1010] Se combinaron el EJEMPLO 257B (0,131 g), clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,139 g) y carbonato de sodio (0,048 g) en un vial de 5 ml con *N,N*-dimetilformamida (3,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio (0,048 g) seguido de clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,139 g) adicionales y se continuó agitando durante una segunda noche. Se concentró la 35 mezcla de reacción a alto vacío, se suspendió en CH₂Cl₂, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice funcionalizado con amina con metanol al 0 a 4 % en CH₂Cl₂ como eluyente.

EJEMPLO 270B

40 *N*-((5-Cloro-6-([1-(*N,N*-dimetilglicil)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1011] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 270A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,04 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 45 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,52 (dd, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 271

50 4-4-([4'-Clorobifenil-2-il]metil]-4-fluoropiperidin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 271 A

55 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1012] Se agitó durante 24 horas una solución del EJEMPLO 263E (2,0 g) y trifluoruro de dietilaminoazufre (1,39 ml) en diclorometano (40 ml). Se inactivó la reacción con agua (30 ml), se extrajo dos veces con éter y se 60 lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 271B

65 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidina

[1013] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 271A el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

5 **EJEMPLO 271C**

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4'-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)benzoato de metilo

[1014] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 271B el EJEMPLO 263G en el EJEMPLO 263H.

EJEMPLO 271D

15 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4'-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)benzoico

[1015] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 271C el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 3J.

EJEMPLO 271E

20 4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-*N*-{(3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1016] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 271D el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 11,46 (s a, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,31 (m, 9H), 2,95 (d, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

30 **EJEMPLO 272**

4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-*N*-{(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35 **[1017]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 271D el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 96A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,64 (s a, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,43 (m, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

40

EJEMPLO 273

4-(4-[[9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{(4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl}benzamida

45

[1018] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 266B el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 42A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 6,62 (dd, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,82 (m, 3H), 3,06 (m, 9H), 2,72 (m, 3H), 2,25 (m, 8H), 2,09 (m, 2H), 1,56 (m, 9H), 1,20 (m, 10H).

50

EJEMPLO 274

[1019] *N*-[(5-Cloro-6-[(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxy]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 274A

(*R*)-5-Cloro-6-(1-(3-fluoro-2-(fluorometil)propil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

60 **[1020]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el EJEMPLO 261B el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 274B

65 *N*-[(5-Cloro-6-[(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxy]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1021] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 274A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,38 (m, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,94 (m, 5H), 2,75 (s, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,23 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 275

10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)etoxi]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 275A

15 3-(2-(Benciloxi)etoxi)tetrahydrofurano

[1022] Se trató tetrahydrofuran-3-ol (0,881 g) en tetrahydrofurano (15 ml) con hidruro de sodio al 60 % (0,8 g). Después de 10 minutos, se añadió ((2-bromoetoxi)metil)benzeno (3,23 g). Se agitó la solución durante 16 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 275B

25 2-(Tetrahydrofuran-3-iloxi)etanol

[1023] Se trató el EJEMPLO 275A (0,85 g) y paladio sobre carbono al 5 % (0,1 g) en etanol (10 ml) con una bombona de hidrógeno. Se agitó la reacción durante una noche. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 275C

35 3-Nitro-4-(2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)etoxi)benzenosulfonamida

[1024] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 275B el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 275D

40 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[2-(tetrahydrofuran-3-iloxi)etoxi]fenil)sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1025] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 275C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,33-4,35 (m, 2H), 4,18-4,21 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 276

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((trans-4-cianociclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 276A

trans-4-(Aminometil)ciclohexanocarbonitrilo

[1026] Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (2 ml) a 0° C a una solución de (trans-4-(cianometil)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg) en diclorometano (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 276B

65 4-((trans-4-Cianociclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[1027] Se trató una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (347 mg) y el EJEMPLO 276A (300 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) con trietilamina (1,4 ml) durante una noche y se concentró. Se trituró el residuo con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título.

5 **EJEMPLO 276C**

4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10 **[1028]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 276B en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,01-7,09 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,17 (d, 6H), 1,92-2,06 (m, 4H), 1,78 (d, 2H), 1,66 (s, 1H), 1,35-1,53 (m, 4H), 0,96-1,10 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

EJEMPLO 277

N-[(5-Cloro-6-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

EJEMPLO 277A

4,4-Dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

25 **[1029]** Se añadió gota a gota 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a 0° C a una suspensión de NaH (17 g) lavado con hexano en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 ml) Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el producto.

30

EJEMPLO 277B

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

35 **[1030]** Se calentaron a 70 °C durante 24 horas el EJEMPLO 277A (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la mezcla. Se añadió éter (4 x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, dando el producto.

40 **EJEMPLO 277C**

(2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

45 **[1031]** Se añadió lentamente metanol (25 ml) con una jeringuilla a una mezcla de LiBH₄ (13 g), EJEMPLO 277B (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos.

50 **EJEMPLO 277D**

4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

55 **[1032]** Se añadió cloruro de mesilo (7,5 ml) mediante jeringuilla al EJEMPLO 277C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 minutos. Se añadió *N-tert*-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó la suspensión con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos.

60 **EJEMPLO 277E**

1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

65 **[1033]** Se agitó el EJEMPLO 277D (1 g) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a una mezcla de diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y se secó la fase

orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 277F

5 5-Bromo-1-(triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

[1034] Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml) y, después de 10 minutos, se añadió TIPS-C1 (triisopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

EJEMPLO 277G

15 1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol

[1035] Se añadió BuLi 2,5 M (30,3 ml) a una mezcla del EJEMPLO 277F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a -78 °C. Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C, se añadió NaOH 1 M (69 ml) seguido de H₂O₂ al 30 % (8,43 ml) y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió Na₂S₂O₃ (10 g) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y NaH₂PO₄ sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

EJEMPLO 277H

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

[1036] Se agitó durante 24 horas a 115 °C una mezcla del EJEMPLO 277G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K₃PO₄ (9,32 g) en diglima (40 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 2-50 %/hexanos.

EJEMPLO 277I

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1037] Se agitó a 135 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 277H (1,55 g), el EJEMPLO 277E (2,42 g) y HK₂PO₄ (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó tres veces con NaOH 1 M y salmuera, y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-50 %/hexanos.

EJEMPLO 277J

Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

[1038] Se agitó a 50 °C durante 24 horas el EJEMPLO 277I (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml). Se enfrió la reacción, se añadió a una solución de NaH₂PO₄ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, dando el producto bruto.

EJEMPLO 277K

5,6-Dicloropiridin-3-sulfonamida

[1039] Se añadió una solución acuosa de NH₄OH al 30 % (50,8 ml) a una solución de cloruro de 5,6-dicloropiridino-3-sulfonilo (32,16 g) en alcohol isopropílico (300 ml) a 0 °C. Después de agitar durante una noche, se redujo el disolvente a 1/3 del volumen original. Se repartió entonces entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el residuo. Se suspendió entonces el material en acetato de etilo/hexanos 1:9, se filtró y se secó a vacío, dando el compuesto del título.

65 **EJEMPLO 277L**

4-Fluoro-4-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

[1040] Se trató 4-fluoropiperidino-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (5 ml) con LiAlH₄ 1,0 N en tetrahidrofurano (2,54 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota agua (0,6 ml) a la mezcla de reacción, seguida de NaOH acuoso 2 N (0,2 ml). Se agitó la reacción durante otra hora. Se retiró el sólido por filtración a través de un paquete de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el producto.

10 **EJEMPLO 277M**

4-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

[1041] Se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 685 mg) a una solución el EJEMPLO 277L (1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó la solución durante 10 minutos. Se añadió el EJEMPLO 227K (1 g) y se agitó la reacción durante 24 horas. Se vertió la mezcla en agua, se neutralizó con HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos.

20 **EJEMPLO 277N**

Ditrifluoroacetato de 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida. Se trató el EJEMPLO 277M (13 ml) con ácido trifluoroacético (2,363 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se secó, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 277O

5-Cloro-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1042] Se combinaron el EJEMPLO 277N (0,088 g) y oxetan-3-one (0,014 g) en diclorometano (2,0 ml) y dimetilformamida (1,0 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g) en porciones. Se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió oxetan-3-ona (0,014 g) adicional y se continuó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas a temperatura ambiente, se concentró, se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0-5 % en diclorometano como eluyente y se secó en una estufa a vacío a 80 °C, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 277P

[1043] N-[(5-Cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

Se combinaron el EJEMPLO 277J (0,063 g), el EJEMPLO 277O (0,042 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (0,032 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,027 g) en un vial de 4 ml con diclorometano (1,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se sometió a cromatografía la mezcla de reacción directamente sin procesamiento acuoso en gel de sílice con metanol al 0-4 % en diclorometano como eluyente. Se concentraron las fracciones que contenían el producto deseado, se suspendieron en acetonitrilo, se concentraron y se secaron durante una noche en una estufa a vacío a 80 °C, dando el compuesto del título. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,63 (m, 4H), 4,53 (d, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,06 (t, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

55 **EJEMPLO 278**

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((5-ciano-6-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **EJEMPLO 278A**

5-Bromo-6-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etoxi)piridino-3-sulfonamida

[1044] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 36B.

EJEMPLO 278B

5-Ciano-6-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

- 5 **[1045]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 278A el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 36C.

EJEMPLO 278C

- 10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({5-ciano-6-[2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [1046]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 278B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,61-1,71 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 1,21-1,25 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 279

- 20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(3-furilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 279A

- 25 4-(Furan-3-ilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[1047] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por furan-3-ilmetanol el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

30

EJEMPLO 279B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-(3-furilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[1048] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 279A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,51-7,53 (m, 4H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,04-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,32 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

40

EJEMPLO 280

N-[(5-Cloro-6-((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 280A

(*R*)-3-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 50 **[1049]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por (*R*)-3-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de *tert*-butilo el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 280B

- 55 (*R*)-5-Cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridino-3-sulfonamida

[1050] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 280A el (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 252B.

60

EJEMPLO 280C

(*R*)-5-Cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

- 65 **[1051]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el EJEMPLO 280B el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 280D

5 N-[(5-Cloro-6-((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10 **[1052]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 280C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,57 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,53 (dd, 2H), 2,92 (m, 8H), 2,75 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,53 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,89 (s, 6H).

EJEMPLO 281

15 N-[(5-Cloro-6-((3*R*)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 281A

20 (*R*)-5-Cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1053] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 280B el EJEMPLO 261B en el EJEMPLO 261C.

EJEMPLO 281B

25 N-[(5-Cloro-6-((3*R*)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **[1054]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 281A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,23 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,84 (m, 6H), 2,63 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,94 (m, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 282

35 N-[(5-Cloro-6-([1-(1,3-difluoropropan-2-il)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 282A

40 5-Cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1055] Se combinaron el EJEMPLO 257B (0,088 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,028 g) en diclorometano (2 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,500 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g) en porciones y se agitó entonces la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió 1,3-difluoropropan-2-ona adicional (0,028 g), seguido 30 minutos después de la adición de más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió de nuevo 1,3-difluoropropan-2-ona adicional (0,028 g), seguida 30 minutos después de la adición de más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió de nuevo 1,3-difluoropropan-2-ona adicional (0,028 g), seguida 30 minutos después de la adición de más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a alto vacío, retirando la *N,N*-dimetilformamida y se sometió entonces a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0 a 4 % en CH₂Cl₂ como eluyente.

EJEMPLO 282B

N-[(5-Cloro-6-([1-(1,3-difluoropropan-2-il)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **[1056]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 282A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,77 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,52 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,93 (t, 1H), 2,80 (m, 5H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 283

N-({3-Cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 283A**

3-Cloro-4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

[1057] Se añadió hidruro de sodio (0,288 g) a una solución de (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,265 g) en tetrahidrofurano (2 ml). Después de 15 minutos, se añadió 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (0,377 g) en forma de solución en tetrahidrofurano (1 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas, se inactivó con agua (5 ml), se ajustó a pH 7 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,1 a 10 % que contiene NH₃ 2 N/diclorometano durante 30 minutos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 283B

N-({3-Cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1058] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 283A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 10,68-9,84 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,71 (m, 4H), 2,07 (m, 12H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 284

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-ciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 284A

35 3-Ciano-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

[1059] Se añadió hidruro de sodio (0,355 g) a una solución de (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol (0,258 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió el EJEMPLO 52A (0,400 g) y se agitó la reacción durante 1 hora adicional. Se vertió la reacción en acetato de etilo (50 ml) y HCl acuoso 1 N (35 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (35 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 10 a 100 % de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 284B

45 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-ciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1060] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 284A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,60-11,16 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08-8,01 (m, 2H), 7,58-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,4, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,37 (d, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,21 (d, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,67 (d, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

55 **EJEMPLO 285**

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **EJEMPLO 285A**

5-Cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1061] Se combinaron el EJEMPLO 257B (0,263 g), 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,23 g) y carbonato de sodio (0,254 g) en un vial de 20 ml con *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y se agitaron a 70 °C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a alto vacío y se sometió entonces a cromatografía en gel de sílice con 0 a 5 % de

metanol en CH₂Cl₂ como eluyente.

EJEMPLO 285B

5 *N*-[[(5-Cloro-6-[[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1062] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 285A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 10 7,66 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,18 (tt, 2H), 4,51 (d, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,60 (td, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,03 (t, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 286

15 *N*-((3-Cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 286A

20 3-Cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

[1063] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 37C el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el EJEMPLO 283A.

25 **EJEMPLO 286B**

N-((3-Cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 **[1064]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 286A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido- *d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,56-11,16 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64-7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,17 35 (d, 6H), 1,87 (dd, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 287

40 *N*-((5-Cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 287A

(4,4-Difluorociclohexil)metanol

45 **[1065]** Se añadió gota a gota 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (1,0 g, 5,20 mmol) en dietiléter (2 ml) a hidruro de litio y aluminio (0,24 g) en dietiléter (15 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. Se enfrió entonces la reacción a 0 °C y se añadió agua (0,24 ml), seguida de NaOH acuoso 5 N (0,24 ml) y agua (0,72 ml). Se añadieron entonces Na₂SO₄ y más dietiléter (40 ml), se agitó la mezcla durante 30 minutos y se filtró entonces a través de 50 Celite. Después de concentrar, se diluyó el residuo con CH₂Cl₂, se añadió Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 287B

55 5-Cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1066] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 287A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

60 **EJEMPLO 287C**

N-((5-Cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65 **[1067]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 287B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,56

(d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,07 (m a, 4H), 2,82 (s a, 2H), 2,30 (m a, 4H), 2,16 (m a, 2H), 2,00, 1,95, 1,85 (todos m, 9H total), 1,40 (t, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

5 **EJEMPLO 288**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-([1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10 **EJEMPLO 288A**

5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

15 **[1068]** Se añadió 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,3 g) a ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos. Se añadió a esta solución gota a gota ácido nítrico fumante (6 ml) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó entonces a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en hielo (200 g) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

20

EJEMPLO 288B

2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

25 **[1069]** Se calentó a 90 °C durante 3 horas una mezcla del EJEMPLO 288A (1,69 g), pentacloruro de fósforo (2,03 g) y tricloruro de fosforilo (0,97 ml). Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en hielo y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

30

EJEMPLO 288C

6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

35 **[1070]** Se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos una mezcla de hierro (1,5 g) y cloruro de amonio (2,38 g) en agua (40 ml). Se añadió a esta suspensión el EJEMPLO 288B en metanol (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más hierro (1,8 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante otras 3 horas. Se filtró el sólido de la mezcla de reacción y se repartió el filtrado entre agua y acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

40

EJEMPLO 288D

45 Cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonilo

[1071] Se añadió gota a gota durante 20 minutos con enfriamiento con hielo cloruro de tionilo (4 ml) a agua (27 ml). Se agitó la mezcla durante una noche durante 12 horas, dando una solución que contiene SO₂. Separadamente, se añadió el EJEMPLO 288C (1,14 g) en dioxano (5 ml) a HCl concentrado (20 ml) a 0° C. Se agitó la solución durante 5 minutos. Se añadió a esta suspensión/solución nitrato de sodio (0,44 g) en agua (6 ml) gota a gota a 0 °C. Se agitó la solución a 0 °C durante 3 horas. Durante este tiempo, se trituró cualquier sólido que se formara con una varilla de vidrio para asegurar que el EJEMPLO 288C reaccionaba completamente. Se añadió a la solución que contiene SO₂ cloruro de cobre (I) (0,115 g). Se añadió entonces a esta solución el EJEMPLO 288C diazotizado a 0 °C. Se agitó la solución durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

55

EJEMPLO 288E

60

6-Cloro-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonamida

[1072] Se enfrió a 0 °C el EJEMPLO 288D (2,03 g) en solución de dioxano (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de hidróxido de amonio. Se agitó la mezcla de reacción a 0° C durante 2 horas, seguido de a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró parcialmente el disolvente y se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se

65

purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-3 % en diclorometano, procurando el compuesto del título.

EJEMPLO 288F

5 4-Fluoro-4-((5-sulfamoil-3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1073] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 288E la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 322A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

10 **EJEMPLO 288G**

6-((4-Fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonamida

15 [1074] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 288F el (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 252B.

EJEMPLO 288H

20 6-((1-(1,3-Difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonamida

[1075] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el EJEMPLO 288G el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 1A.

25 **EJEMPLO 288I**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([6-([1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 [1076] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 288H el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,06 (m, 5H), 2,73 (m, 6H), 2,19 (d, 6H), 1,90 (m, 7H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

35 **EJEMPLO 289**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({5-cloro-6-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40 **EJEMPLO 289A**

5-Cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)piridino-3-sulfonamida

45 [1077] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 36B.

EJEMPLO 289B

50 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({5-cloro-6-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1078] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 289A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50-755 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,39-4,51 (m, 4H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,11 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,77-2,01 (m, 7H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 290

60 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)-3-metilpiperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 290A

65 2-Cloro-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

[1079] Se añadió *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) en diclorometano (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se enfrió la mezcla a -10 °C y se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 ml). Se calentó la solución a temperatura ambiente y se añadió lentamente 3,3-dimetilciclohexanona (5,5 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante una noche. Se inactivó la mezcla de reacción mediante una solución a 0 °C de acetato de sodio (25 g en 50 ml de agua). Se extrajo la fase acuosa con éter (3 x 200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se secaron a vacío.

EJEMPLO 290B

10 2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

[1080] Se añadieron el EJEMPLO 290A (6,8 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,5 g) y acetato de paladio (II) (0,2 g) en agua (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l, dando una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (15 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g). Después de desgasificar y después de someter a vacío y nitrógeno, se agitó la mezcla a 45 °C durante 4 horas. Después de filtrar a través de gel de sílice, se usó dietiléter (4x 200 ml) para extraer el producto. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-10 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 290C

4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-metilpiperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 **[1081]** Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,406 g) a una solución de 3-metilpiperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,256 g) y el EJEMPLO 290B (0,350 g) en diclorometano (2 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con una solución de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 2,5 % de metanol/diclorometano dio el compuesto del título.

EJEMPLO 290D

1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-2-metilpiperazina

35 **[1082]** Se agitó durante 1 hora una solución del EJEMPLO 290C (0,298 g) y HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml). Se concentró la reacción y se repartió entre diclorometano (100 ml) y NaHCO₃ (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 290E

2-(1-*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo

45 **[1083]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 290D el EJEMPLO 3E en el EJEMPLO 3I.

EJEMPLO 290F

50 Ácido 2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoico

[1084] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 290E el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15H.

EJEMPLO 290G

60 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)-3-metilpiperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2-*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1-*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1085] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 290F el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 11,54-11,30 (m, 1H), 8,62-8,53 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,48 (d, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (t, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,75 (s, 4H), 1,64 (s, 8H), 1,62 (d, 2H), 1,42-1,17 (m, 6H), 0,92 (s, 6H), 0,87 (s, 3H).

EJEMPLO 291

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5

EJEMPLO 291A

2-Cianoetil(ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo

10 **[1086]** Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,91 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con HCl acuoso al 5 %, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

15

EJEMPLO 291B

3-Aminopropil(ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo

20 **[1087]** Se añadieron el EJEMPLO 291A (9,75 g) y NH₃ 7 M-metanol (25 ml) a una suspensión acuosa de Ra-Ni 2800 (19,50 g, 332 mmol) en un frasco a presión de 250 ml y se agitó durante 2 horas a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y la evaporación del disolvente dio el compuesto del título.

EJEMPLO 291C

Ciclopropil(3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)propil)carbamato de *tert*-butilo

30 **[1088]** Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (5 ml) a una solución de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (2,5 g) y el EJEMPLO 291B (2,26 g) en dioxano (20 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 291D

35

3-(4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)propil(ciclopropil)carbamato de *tert*-butilo

40 **[1089]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 291C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 291E

45 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(ciclopropilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50 **[1090]** Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución del EJEMPLO 291D (2,56 g) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto. Se obtuvo el compuesto del título disolviendo 200 mg del material bruto en dimetilsulfóxido/metanol (1:1, 10 ml) y cargando en Gilson C18 (100A) 250x121,2 mm (10 µm), eluyendo con acetonitrilo al 30 % a acetonitrilo al 65 % durante 40 minutos. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,29 (d, 2H), 3,43 (m, 2H), 2,96 (m, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,22 (m, 7H), 1,87 (m, 4H), 1,38 (m, 3H), 0,94 (m, 55 6H), 0,62 (m, 4H).

EJEMPLO 292

60 *N*-[[5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 292A

5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridino-3-sulfonamida

65

[1091] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-

nitrobencenosulfonamida y por 2-metoxietanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 292B

- 5 *N*-{[5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1092] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 292A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (m a, 4H), 2,88 (s a, 2H), 2,34 (m a, 4H), 2,16 (m a, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 293

- 15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-fluoro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 293A

- 20 **[1093]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 5-bromo-2,3-difluoropiridina la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 293B

- 25 5-Fluoro-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridino-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

[1094] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 293A el EJEMPLO 248A en el EJEMPLO 248B.

EJEMPLO 293C

Cloruro de 5-fluoro-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonilo

- [1095]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 293B el EJEMPLO 248B en el EJEMPLO 248C.

EJEMPLO 293D

- 40 5-Fluoro-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1096] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 293C el EJEMPLO 248C en el EJEMPLO 248D.

EJEMPLO 293E

- 45 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-fluoro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1097] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 293D el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,96 (dd, 2H), 3,31 (td, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (m, 3H), 1,58 (dd, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 294

N-{[3-Cloro-4-{[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]metoxi}fenil]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 294A

4-((2-Cloro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

- [1098]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el EJEMPLO 283A.

EJEMPLO 294B

4-((4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-clorofenoxi)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

5

[1099] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 294A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G.

EJEMPLO 294C

10

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-(3-cloro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

[1100] Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al EJEMPLO 294B (0,286 g) en diclorometano (3 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se concentró la reacción, proporcionando el compuesto del título.

15

EJEMPLO 294D

20 *N*-[(3-Cloro-4-[[1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1101] Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,055 ml) al EJEMPLO 294C (0,75 g) en forma de una solución en diclorometano (1 ml), seguido de cloruro de 2-metoxiacetilo (6 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se cargó la reacción en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 3,5 %/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,55-11,24 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,03 (dd, 4H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (s, 5H), 2,77 (s, 3H), 2,30-1,92 (m, 9H), 1,77 (s, 2H), 1,31 (d, 4H), 0,92 (s, 6H).

30

EJEMPLO 295

N-[(3-Cloro-4-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[1102] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el cloruro de 2-metoxiacetilo en el EJEMPLO 294D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 10,35-9,94 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,05 (d, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,37-6,32 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,01 (s, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,55 (m, 5H), 2,19 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (s, 4H), 0,93 (s, 6H).

40

EJEMPLO 296

45 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil]metil]piperidin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 296A

50 4-((4,4-Dimetil-2-oxociclohexil)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1103] Se añadió 3,3-dimetilciclohexanona (5,60 ml) a bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (45,3 ml, 1 M en tetrahidrofurano) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se añadió 4-(bromometil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (11,1 g) en dimetilsulfóxido (30 ml) y se agitó la reacción a 50 °C durante 24 horas. Se enfrió la reacción, se vertió en agua (300 ml), se extrajo tres veces con éter, se lavaron los extractos combinados tres veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

55

EJEMPLO 296B

60

4-((2-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1104] Se añadió bromuro de (4-clorofenil)magnesio (14,1 ml, 1 M en éter) al EJEMPLO 296A (3,25 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78 °C, se agitó la reacción durante 20 minutos y se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con tampón a pH 7 (20 ml), se extrajo con 2x éter y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se sometió a

65

cromatografía el producto bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 1-20 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 296C

5 trans-4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidina

[1105] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 296B el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

EJEMPLO 296D

10 trans-2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidin-1-il)benzoato de metilo

15 [1106] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 296C el EJEMPLO 263G en el EJEMPLO 263H.

EJEMPLO 296E

20 Ácido trans-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidin-1-il)benzoico

[1107] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 296D el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 3J.

EJEMPLO 296F

25 trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil]metil)piperidin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30 [1108] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 296E el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (s a, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 35 2H), 1,38 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,12 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

EJEMPLO 297

40 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}benzamida

EJEMPLO 297A

45 6-((Tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonamida. Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 288E la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 297B

50 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}benzamida

[1109] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 297A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,49 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,24 (d, 2H), 55 3,86 (dd, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,33 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 298

60 *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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 298A

65 6-((trans-4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-5-cloropiridino-3-sulfonamida

[1110] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (trans-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 36B.

EJEMPLO 298B

5

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1111] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 298A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. Después de terminar la reacción, se retiró el disolvente y se trató el residuo con ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1 durante 2 horas. Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo por un sistema HPLC Gilson Prep. en fase inversa con una columna preparativa Phenomenex (Luna, 5 m, C18(2), 250 X 21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %, proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,79-1,83 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 1,08-1,13 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 299

20

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({3-ciano-4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 299A

25

3-Ciano-4-((4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

[1112] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 37C el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 284A.

30

EJEMPLO 299B

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({3-ciano-4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[1113] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 299A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,24-9,27 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,63-7,46 (m, 3H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,91-3,73 (m, 2H), 3,68-3,51 (m, 2H), 3,22-2,96 (m, 10H), 2,31-2,12 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,43 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

40

EJEMPLO 300

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({6-[(trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 300A

6-((trans-4-Metoxiciclohexil)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

50

[1114] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 288E la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el EJEMPLO 121A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 300B

55

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({6-[(trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1115] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 300A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,50 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (m, 5H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,98 (m, 5H), 1,80 (m, 3H), 1,39 (t, 2H), 1,09 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

60

EJEMPLO 301

65

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-([cis-4-metoxiciclohexil]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 301A

5 6-([cis-4-Metoxiciclohexil]metoxi)-5-(trifluorometil)piridino-3-sulfonamida

[1116] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 288E la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 121A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

10 **EJEMPLO 301B**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-([cis-4-metoxiciclohexil]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 [1117] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 301A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,49 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,29 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,50 (dd, 2H), 1,37 (m, 6H), 0,93 (s, 6 H).

EJEMPLO 302

25 *N*-([5-Cloro-6-([4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperidin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 302A

30 4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperidina

[1118] Se agitó el EJEMPLO 296B (1,0 g) en diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) a 35 °C durante 48 horas. Se concentró la mezcla, se incorporó a diclorometano (100 ml), se agitó y se añadió lentamente una solución saturada de Na₂CO₃ (20 ml). Se separó la solución y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

35 **EJEMPLO 302B**

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperidin-1-il)benzoato de metilo

40 [1119] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 302A el EJEMPLO 263G en el EJEMPLO 263H.

EJEMPLO 302C

45 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperidin-1-il)benzoico

[1120] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 302B el EJEMPLO 3I en el EJEMPLO 3J.

50 **EJEMPLO 302D**

1,1-Difluoro-4-metilciclohexano

55 [1121] Se añadió butil-litio (12,32 ml, solución 2,5 M en hexanos) a una solución de cloruro de metiltrifenilfosfonio (9,63 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0 °C, y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió entonces 4,4-difluorociclohexanona (3,76 g) en dioxano (150 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron lentamente agua (3 ml) y entonces hexano (150 ml), se filtró la reacción y se prosiguió la reacción.

60 **EJEMPLO 302E**

4,4-Difluoro-1-(hidroximetil)ciclohexanol

65 [1122] Se añadió agua (75 ml) a la solución del EJEMPLO 302D, se añadieron entonces *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (6,4 ml, solución al 50 % en agua) y OsO₄ (14,2 g, solución al 2,5 % en peso en *tert*-butanol) y se agitó la reacción durante 96 horas a 50 °C. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se trató con una solución

acuosa saturada de Na₂S₇O₃ (100 ml) durante 30 minutos y se acidificó entonces con HCl acuoso concentrado. Se extrajo entonces la solución tres veces con acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con HCl 1 M y salmuera y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice la mezcla bruta usando acetato de etilo al 10-100 % en hexanos y después metanol al 5 % en acetato de etilo, dando el producto.

5

EJEMPLO 302F

5-Cloro-6-((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metoxi)piridino-3-sulfonamida

- 10 **[1123]** Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 302E el tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetanol y por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 302G

- 15 *N*-((5-Cloro-6-((4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [1124]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 302C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 302F el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (m, 2H).

EJEMPLO 303

- 25 *N*-((3-Cloro-4-((trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil)metoxi)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 303A

- 30 trans-4-Morfolinociclohexilmetanol

- [1125]** Se añadió cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 2,2 ml) a trans-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (0,500 g), se agitó la reacción durante 1 hora y se concentró. Se disolvió el sólido resultante en acetonitrilo (4 ml), se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (1,523 ml) seguida de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,556 g), y se calentó a 60 °C. Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción, se cargó en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 1 a 10 %/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/min), proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 303B

3-Cloro-4-(((1*R*,4*R*)-4-morfolinociclohexil)metoxi)benzenosulfonamida

- [1126]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 303A el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el EJEMPLO 283A.

EJEMPLO 303C

- 50 *N*-((3-Cloro-4-((trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil)metoxi)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [1127]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 303B el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 10,96-10,59 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,15-6,99 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,73 (s, 7H), 2,18 (s, 6H), 1,93 (m, 6H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 304

- 60 4-(4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-*N*-[[4-((3-[ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]propil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [1128]** Se añadió tiazol-5-carbaldehído (13 mg) a una solución del EJEMPLO 291E (95 mg) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (0,5 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (35 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto, que se disolvió en

dimetilsulfóxido/metanol (6 ml, 1:1) y se cargó en Gilson, C18(100A) 250 x 121,2 mm (10 µm) con acetonitrilo al 30 % a acetonitrilo al 65 % durante 40 minutos. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,05 (d, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,18 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,92 (s, 6H), 0,45 (m, 4H).

EJEMPLO 305

10 *N*-({3-Cloro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 305A

15 3-Cloro-4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

[1129] Se trataron (trans-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (275 mg, preparado según los procedimientos del documento WO 2008/124878) y 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (259 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) con hidruro de sodio (180 mg, al 60 %) durante una noche. Se inactivó la reacción con agua (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y se concentró. Se trituró el residuo con agua y metanol, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 305B

25 *N*-({3-Cloro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1130] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 305A en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,78-1,90 (m, 4H), 1,63-1,75 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,00-1,25 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 306

35 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 306A

40 3-Cloro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

[1131] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-clorobencenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida, por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina y por base de Hunig la *N*¹,*N*¹,*N*²,*N*²-tetrametiletano-1,2-diamina en el EJEMPLO 6A.

45

EJEMPLO 306B

50 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1132] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 306A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,80 (s, 1H), 11,17 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,06 (m a, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,17 (m a, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (m a, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,20 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6H).

55

EJEMPLO 307

60 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 307A

65 4-((4-Fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

[1133] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida la 4-

fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el EJEMPLO 37C el (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 307B

5 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1134] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 307A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 8,78 (d, 1H),
10 8,58 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,78 (td, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 308

15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 308A

20 4-(3-(Ciclopropilamino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1135] Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución del EJEMPLO 291C (4,14 g) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 308B

30 4-(3-(Ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1136] Se añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (255 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (258 mg) a una solución del EJEMPLO 308A (314 mg) en diclorometano (6 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 308C

40 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({4-({3-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1137] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 308B el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 45 1H), 6,19 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,82 (m, 4H), 2,18 (m, 7H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,44 (m, 4H).

EJEMPLO 309

50 *N*-({3-Cloro-4-({1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il}metoxi)fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1138] Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución del EJEMPLO 294B (0,150 g) en diclorometano (2 ml). Después de agitar durante 1 hora, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (2 ml), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,050 g) y oxetan-3-ona (0,017 g) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 5 % de metanol/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/min) proporcionó el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,70 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,61-7,42 (m, 3H), 7,42-
60 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,14-6,97 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,51 (dt, 4H), 3,99 (d, 2H), 3,56-3,32 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,89-2,68 (m, 4H), 2,16 (d, 6H), 2,01-1,69 (m, 7H), 1,50-1,07 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 310

65 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 310A

3,5-Difluoro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

5

[1139] Se trató el EJEMPLO 37C (0,423 g) en tetrahidrofurano (30 ml) con NaH (dispersión en aceite al 60 %) (0,480 g), se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, se trató con 3,4,5-trifluorobenzenosulfonamida (0,633 g) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió *N,N*-dimetilacetamida (15 ml) para aumentar la solubilidad de los reactantes y se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron NaH (dispersión en aceite al 60 %) (0,480 g) y *N,N*-dimetilacetamida (15 ml) adicionales y se calentó la mezcla durante una noche a 50 °C. Se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se repartió entonces entre solución acuosa saturada de NH₄Cl y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice funcionalizado con amina con metanol al 0 a 2 % en CH₂Cl₂ como eluyente. Se purificó adicionalmente el residuo por HPLC en fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 10-70 % de acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 310B

20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3,5-difluoro-4-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1140] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 310A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 311

30

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([3-[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 311A

35

4-(3-(Ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1141] Se añadió oxetan-3-ona (72 mg) a una solución del EJEMPLO 308A (314 mg) en diclorometano (5 ml), seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, la evaporación del disolvente dio el compuesto del título bruto.

EJEMPLO 311B

45 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([3-[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1142] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 311A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

EJEMPLO 312

55

N-([3-Cloro-4-([1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metoxi)fenil)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1143] Se añadieron cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 0,339 ml) y unas pocas gotas de metanol al EJEMPLO 294B (0,065 g). Después de 30 minutos, se concentró la reacción y se añadieron ácido (S)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico (0,013 g) y clorhidrato de *N*¹-((etilimino)metilen)-*N*^β,*N*^β-dimetilpropano-1,3-diamina (0,026 g) suspendidos en diclorometano (0,5 ml), seguidos de diisopropiletilamina (0,036 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se cargó la mezcla de reacción en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 1 a 10 % (que contiene NH₃ 1 N)/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 10,00-9,22 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 744-

7,38 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,17-2,89 (m, 8H), 2,73 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,96 (m, 6H).

5 **EJEMPLO 313**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3,4-difluoro-5-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 **EJEMPLO 313A**

3,4-Difluoro-5-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto secundario en el EJEMPLO 310A.

15 **EJEMPLO 313B**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3,4-difluoro-5-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 **[1144]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 313A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 13,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25

EJEMPLO 314

N-[(5-Cloro-6-((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30

EJEMPLO 314A

(S)-5-Cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

35 **[1145]** Se calentó a 70 °C durante 30 minutos una solución del EJEMPLO 244B (250 mg), metanol anhidro (6 ml), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,474 ml) y ácido acético (0,509 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro de sodio (112 mg) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (75 mg) adicional y se continuó agitando durante 18 horas. Se concentró la reacción y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución saturada de bicarbonato de sodio. Se aisló el producto bruto de la fase de cloruro de metileno secada, se purificó en gel de sílice y se eluyó con una etapa de gradiente de metanol al 1, 2,5, 5 o 10 % en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título.

40

EJEMPLO 314B

45 N-[(5-Cloro-6-((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[1146] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 314A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-d₅) δ 12,98 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,08-3,01 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,39-2,24 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (m, 6H), 0,48-0,3 (m, 4H).

50

EJEMPLO 315

55

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperidin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

[1147] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 302C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,70 (s, 1H), 11,35 (s a, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,23 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

60

65 **EJEMPLO 316**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperidin-1-il)-*N*-([3-cloro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 316A

5 3-Cloro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

[1148] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el EJEMPLO 283A.

EJEMPLO 316B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperidin-1-il)-*N*-([3-cloro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 [1149] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 302C el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 316A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,77 (s, 1H), 11,35 (s a, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (s, 6H), 0,75 (m, 2H).

EJEMPLO 317

2-(((4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)amino]metil)morfolino-4-carboxilato de metilo

EJEMPLO 317A

2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de metilo

30 [1150] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloroformiato de metilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 317B

2-(((4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)amino]metil)morfolino-4-carboxilato de metilo

40 [1151] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 317A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (s a, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,29-4,03 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,38 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,96 (dt, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 318

2-(((4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)amino]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

EJEMPLO 318A

N-Etil-*N*-metil-2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxamida

50 [1152] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de *N*-metil-*N*-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 318B

2-(((4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)amino]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

65 [1153] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 318A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,21 (c, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,99 (dt, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,06

(t, 3H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 319

- 5 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 319A

- 10 4-((4-(Metilsulfonil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

[1154] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de metanosulfonilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

- 15 **EJEMPLO 319B**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 20 **[1155]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 319A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25

EJEMPLO 320

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclobutil(ciclopropil)amino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

EJEMPLO 320A

4-(3-(Ciclobutil(ciclopropil)amino)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 35 **[1156]** Se añadió ciclobutanona (70 mg) a una solución del EJEMPLO 308A (314 mg) en diclorometano (5 ml), seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtrar, la evaporación del disolvente dio el compuesto del título.

- 40 **EJEMPLO 320B**

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclobutil(ciclopropil)amino)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 45 **[1157]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 320A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,37 (c, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,82 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (m, 6H), 0,41 (m, 4H).

50

EJEMPLO 321

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 321A

5,5-Difluoro-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo

- 60 **[1158]** Se añadió 2-metilpropano-2-olato de potasio a una solución de 4,4-difluoroheptanodioato de dietilo (4,3 g) en tolueno (50 ml) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (100 ml) y se extrajo con dietiléter (150 ml). Se lavó la fase de éter con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 1 a 5 % de acetato de etilo/hexanos, dando el compuesto del título.

65

EJEMPLO 321B

5,5-Difluoro-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

[1159] Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (5,02 ml) a una solución del EJEMPLO 321A (2,37 g) en diclorometano (40 ml) a 0 °C, seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,33 ml) y se dejó calentar lentamente la solución hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se inactivó la reacción con 10 ml de agua y después HCl acuoso 1 N (100 ml). Se extrajo la reacción con diclorometano (3 x 75 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml) y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 1 a 25 % de acetato de etilo/hexanos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 321C

2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarboxilato de etilo

[1160] Se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos una solución del EJEMPLO 321B (3,47 g), ácido 4-clorofenilbórico (1,925 g) y fluoruro de cesio (3,43 g) en 30 ml de 1,2-dimetoxietano y 15 ml de etanol. Se añadió tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) y se calentó la reacción a 70 °C. Se diluyó la reacción con éter (200 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 1 a 8 % durante 40 minutos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 321D

(2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metanol

[1161] Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M, 4,28 ml) a una solución del EJEMPLO 321C (1,84 g) en dietiléter (25 ml) a 0 °C. Se inactivó la reacción con la adición gota a gota de agua, se añadió entonces HCl acuoso 1 N (50 ml) y se diluyó la reacción con dietiléter (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 321E

2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarbaldehído

[1162] Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,489 g) a una solución del EJEMPLO 321D (1,38 g) en diclorometano (25 ml) y se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con solución acuosa de NaOH 1 N (75 ml) y se extrajo el producto con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Reveris 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 1 a 10 %/hexanos durante 40 minutos dio el compuesto del título.

EJEMPLO 321F

2-(1-*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1163] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 321E el EJEMPLO 15E en el EJEMPLO 15G.

EJEMPLO 321G

Ácido 2-(1-*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

[1164] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 321F el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15H.

EJEMPLO 321H

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahidro-2-*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}-2-(1-*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1165] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 321G el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,74-11,63 (m, 1H), 11,53-11,29 (m, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,49 (d, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,16-7,06 (m, 3H), 6,73-6,64 (m, 1H), 6,43-6,36 (m, 1H), 6,21-6,14 (m, 1H), 3,93-3,77 (m, 2H), 3,29 (d, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,79-2,57 (m, 4H), 2,45 (dd, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,99-1,80 (m, 1H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,38-1,13 (m, 2H).

EJEMPLO 322

N-[(3-Cloro-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 322A

4-Fluoro-4-(hidroximetil)piperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

10

[1166] Se incorporó 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-etilo (2 g) a tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1,0 M en dioxano, 5,09 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la reacción con agua y con una solución acuosa de NaOH 1 M y se agitó entonces otra hora a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se usó el producto bruto sin purificación adicional.

15

EJEMPLO 322B

20 4-((2-Cloro-4-sulfamoilphenoxi)metil)-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *tert*-butilo

[1167] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 322A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 322C

3-Cloro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

[1168] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 322B el EJEMPLO 1A en el EJEMPLO 1B.

30

EJEMPLO 322D

3-Cloro-4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

35

[1169] Se añadieron oxetan-3-ona (163 mg) y MP-cianoborohidruro (2,38 mmol/g, 1,9 g) a una solución del EJEMPLO 322C (830 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) y ácido acético (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró entonces la reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se suspendió el residuo en éter y se recogió el producto sólido por filtración.

40

EJEMPLO 322E

N-[(3-Cloro-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

[1170] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 322D el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,14 (m, 7H), 1,95 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

50

EJEMPLO 323

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

EJEMPLO 323A

3-Cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)bencenosulfonamida

60

[1171] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-clorobencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por (tetrahidrofuran-3-il)metanol el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A, excepto porque aquí se usó dimetilformamida en lugar de tetrahidrofurano y se calentó la reacción a 70 °C durante 2 días.

65

EJEMPLO 323B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **[1172]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 323A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 1H) 3,56 (m, 1H), 3,10 (m a, 4H), 2,85 (s a, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,32 (m a, 4H), 2,17 (m a, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

10

EJEMPLO 324

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([trans-4-hidroxiciclohexil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15

EJEMPLO 324A

4-((trans-4-Hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

20 **[1173]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 120A el EJEMPLO 39B en el EJEMPLO 39C.

EJEMPLO 324B

25 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([trans-4-hidroxiciclohexil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1174] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 321G el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 324A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,65-8,50 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,14-7,02 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,23 (t, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,70 (d4H), 2,44 (s, 2H), 2,33-1,94 (m, 6H), 1,78 (dd, 4H), 1,51 (d, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,16-0,92 (m, 2H).

30

EJEMPLO 325

35

N-([3-Cloro-4-([4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-([9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 325A

40

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

45 **[1175]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por oxetan-3-ona la 1,3-difluoropropan-2-ona en el EJEMPLO 265G.

EJEMPLO 325B

50 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

[1176] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 325A el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15H.

55 **EJEMPLO 325C**

N-([3-Cloro-4-([4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-([9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **[1177]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 325B el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 286A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,59-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,11-7,03 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,50 (dd, 4H), 4,26 (d, 2H), 3,85-3,69 (m, 2H), 3,61 (d, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,04 (s, 2H), 1,87 (d, 4H), 1,49 (d, 6H).

65

EJEMPLO 326

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 326A**

(*R*)-4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1178] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 258E el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 173B.

EJEMPLO 326B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1179] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 326A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

EJEMPLO 327

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 327A

(*S*)-4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1180] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259E el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 173B.

EJEMPLO 327B

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1181] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 327A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

EJEMPLO 328

4-(4-([5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-il]metil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 328A

55 Espiro[2.5]octan-5-ona

[1182] Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (110 ml) a una solución de 3-etoxiciclohex-2-enona (48,1 ml) en éter (1000 ml), seguido de la adición de bromuro de etilmagnesio (357 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó entonces con agua (500 ml). Se separó la fase orgánica (se decantó) y se extrajo la fase acuosa con éter (3 x 300 ml). Se concentraron parcialmente los extractos combinados hasta aproximadamente 300 ml. Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (3,0 g) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se lavó entonces la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el concentrado por destilación fraccionada (1^a fracción de p.e. 27 °C a 3,07 kPa (no producto), 2^a fracción (producto) de p.e. 75 °C a 1,07 kPa).

EJEMPLO 328B

5-Cloroespiro[2.5]oct-5-eno-6-carbaldehído

- 5 **[1183]** Se trató lentamente con POCl₃ (2,33 ml) *N,N*-dimetilformamida (2,1 ml) en diclorometano (3,2 ml) a -5 °C manteniendo la temperatura del baño a menos de 0 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se devolvió la mezcla de reacción al baño de enfriamiento y se añadió lentamente a la mezcla de reacción el EJEMPLO 328A (2,484 g) en diclorometano (4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C durante 15 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió entonces en una mezcla de hielo y solución acuosa saturada de acetato de sodio. Después de fundirse el hielo, se extrajo la mezcla con dietiléter. Se lavaron los extractos combinados con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado con CH₂Cl₂ al 0 a 10 % en hexanos, después CH₂Cl₂ al 25 % en hexanos y después CH₂Cl₂ al 100 % como eluyentes.

15 **EJEMPLO 328C**

5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-eno-6-carbaldehído

- 20 **[1184]** Se combinaron el EJEMPLO 328B (2,9 g), ácido 4-clorofenilborónico (2,87 g), acetato de paladio (II) (0,103 g), K₂CO₃ (5,28 g) y bromuro de tetrabutilamonio (4,93 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con agua (17,0 ml). Se purgó el matraz con nitrógeno y se agitó a 45 °C durante 14 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre salmuera y dietiléter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 0 a 2 % en hexanos como eluyente.

25

EJEMPLO 328D2-(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 30 **[1185]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 15F el piperazinocarboxilato de *tert*-butilo y por el EJEMPLO 328C el 4-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 328E

- 35 Clorhidrato del ácido 2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 40 **[1186]** Se trató el EJEMPLO 328D (0,85 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,8 ml), metanol (2,4 ml) y agua (2,4 ml) con LiOH·H₂O (0,184 g) y se calentó durante una noche a 50 °C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró para retirar el tetrahidrofurano y metanol y se acidificó con HCl acuoso 1 N causando la precipitación del producto. Se recogió el sólido por filtración, se aclaró con agua y se secó durante una noche en una estufa a vacío a 80 °C, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 328F

45

4-(4-([5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- 50 **[1187]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 328E el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,97 (dd, 2H), 3,30 (td, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (dd, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,32 (d c, 2H), 0,38 (s, 4H).

55 **EJEMPLO 329***N*-([5-Chloro-6-((4-[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida60 **EJEMPLO 329A**

4-(Ciclopropilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo

- 65 **[1188]** Se añadió ciclopropanamina (1,14 g) a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (3,4 g) en diclorometano (30 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (4,24 g). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaOH 2 N, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La

filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 329B

5 4-(Ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo

[1189] Se añadió oxetan-3-ona (0,358 g) a una solución del EJEMPLO 329A (1,05 g) en diclorometano (10 ml), seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (1,05 g). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 329C

(4-(Ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexil)metanol

15 **[1190]** Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,681 g) a una solución del EJEMPLO 329B (1,2 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH 2 N a la mezcla de reacción. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 329D

5-Cloro-6-((4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexil)metoxi)piridino-3-sulfonamida

25 **[1191]** Se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 300 mg) a una solución del EJEMPLO 329C (706 mg) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió entonces 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida (706 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se vertió la mezcla sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3x 200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y evaporación del disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con NH₃ 7 N en metanol al 5 al 10 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 329E

35 *N*-{[5-Cloro-6-((4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexil)metoxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1192] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 329D el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,70 (m, 2H), 4,43 (t, 3H), 4,19 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,77 (m, 3H), 1,38 (m, 7H), 0,93 (s, 6H), 0,44 (m, 4H).

EJEMPLO 330

45 4-(4-([5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-{[4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1193] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 328E el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 218A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,19 (m, 5H), 2,11 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (t, 2H), 0,42 (m, 8H).

EJEMPLO 331

55 *N*-{(-Cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]fenil)sulfonil}-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 331A

60 2-((2-Cloro-4-sulfamoilfenoxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

[1194] Se añadió hidruro de sodio (0,280 g) a una solución de 2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,478 g) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (0,419 g). Se agitó la mezcla a 40 °C durante una noche. Se inactivó la reacción con agua (10 ml), se ajustó la mezcla a ~pH 7 y se extrajo con acetato de etilo.

Se purificó el producto bruto en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60 % en hexano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 331B

5 3-Cloro-4-(morfolin-2-ilmetoxi)benzenosulfonamida

[1195] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 331A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

10 **EJEMPLO 331C**

3-Cloro-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)benzenosulfonamida

15 [1196] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 331B el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 173B.

EJEMPLO 331D

20 [1197] *N*-({3-Cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]fenil)sulfonil}-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1198] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 331C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,04 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,58 (dt, 1H), 3,06 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

EJEMPLO 332

30 *N*-[[(3-Cloro-4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 332A

35 2-((2-Cloro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

[1199] Se agitó a 115 °C durante 72 horas una solución de 3-cloro-4-fluorobenzenosulfonamida (1,0 g), 2-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,135 g) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,246 ml) en dimetilsulfóxido (15 ml). Se concentró la mezcla y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60 %, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 332B

45 3-Cloro-4-(morfolin-2-ilmetilamino)benzenosulfonamida

[1200] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 332A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

50 **EJEMPLO 332C**

[1201] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 332B el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 173B.

55 **EJEMPLO 332D**

N-[[(3-Cloro-4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 [1202] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 332C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,94 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

65 **EJEMPLO 333**

2-((2-Cloro-4-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]fenil)amino]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

5 **EJEMPLO 333A**

2-((2-Cloro-4-sulfamoilfenilamino)metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

10 **[1203]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 332B el EJEMPLO 134A y por cloruro de *N*-metil-*N*-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 333B

15 2-((2-Cloro-4-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]fenil)amino]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

[1204] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 333A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,73 (d, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,20 (c, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (t, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,04 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

EJEMPLO 334

25 (2*S*)-2-((3-Cloro-5-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)oxi]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

EJEMPLO 334A

30 (S)-2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

[1205] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 244B el EJEMPLO 134A y por cloruro de *N*-metil-*N*-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

35 **EJEMPLO 334B**

(2*S*)-2-((3-Cloro-5-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)oxi]metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

40 **[1206]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 334A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,98 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,22 (c, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,07 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

45

EJEMPLO 335

N-[(5-Cloro-6-([4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

EJEMPLO 335A

2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

55 **[1207]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por 2-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 335B

60

5-Cloro-6-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-3-sulfonamida

[1208] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 335A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

65

EJEMPLO 335C

5-Cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)piridino-3-sulfonamida

[1209] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 335B el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 173B.

EJEMPLO 335D

N-[(5-Cloro-6-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1210] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 335C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,02 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,99 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

EJEMPLO 336

2-[[3-Cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)amino]metil]-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

EJEMPLO 336A

25 2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilamino)metil)-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

[1211] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 335B el EJEMPLO 134A y por cloruro de *N*-metil-*N*-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el EJEMPLO 134B.

EJEMPLO 336B

2-[[3-Cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)amino]metil]-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida

[1212] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 336A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,03 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,59 (dt, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,17 (c, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (dt, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 337

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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 337A

4,4-Dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

[1213] Se añadió gota a gota a 0 °C 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosufónico (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 337B

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

[1214] Se calentaron a 70 °C durante 24 horas el EJEMPLO 337A (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la mezcla. Se añadió éter (4x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, dando el producto.

EJEMPLO 337C

(2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

[1215] Se añadió lentamente con jeringuilla metanol (25 ml) a una mezcla de LiBH₄ (13 g), el EJEMPLO 337B (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos.

EJEMPLO 337D

10

4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1216] Se añadió cloruro de mesilo (7,5 ml) mediante jeringuilla al EJEMPLO 337C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 minuto. Se añadió *N-terc*-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó la suspensión con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos.

EJEMPLO 337E

20

1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

[1217] Se agitó el EJEMPLO 337D (1 g) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a una mezcla de diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 337F

30 5-Bromo-1-(trisisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

[1218] Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml), y después de 10 minutos, se añadió TIPS-Cl (trisisopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

EJEMPLO 337G

40 1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol

[1219] Se añadió BuLi 2,5 M (30,3 ml) a una mezcla del EJEMPLO 337F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a -78 °C. Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C y se añadió NaOH acuoso 1 M (69 ml), seguido de H₂O₂ acuoso al 30 % (10 g), y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y NaH₂PO₄ sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

50

EJEMPLO 337H

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

[1220] Se agitó durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 337G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K₃PO₄ (9,32 g) en diglima (40 ml) a 115 °C. Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 2-50 %/hexanos.

EJEMPLO 337I

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1221] Se agitó a 133 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 337H (1,55 g), el EJEMPLO 337E (2,42 g) y HK₂PO₄ (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó tres veces

con NaOH acuoso 1 N y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-50 %/hexanos.

EJEMPLO 337J

5 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

[1222] Se agitó a 50 °C durante 24 horas el EJEMPLO 337I (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH acuoso 1 M (6 ml). Se enfrió la solución, se añadió a una solución de NaH₂PO₄ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, dando el producto bruto.

EJEMPLO 337K

15 (4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo

[1223] Se añadió gota a gota a -78 °C metil-litio 1,6 M (14,02 ml) en éter a una solución vigorosamente agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (1,7 g) en tetrahidrofurano (40 ml). Después de terminar la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,2 horas y se vertió en una solución acuosa fría de NH₄Cl. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (100 ml, tres veces) y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano, se cargó en un sistema de purificación Analogix y se eluyó con acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 337L

25 4-(Aminometil)-1-metilciclohexanol

[1224] Se trató el EJEMPLO 337K (1,3 g) en diclorometano (5 ml) a 0 °C con ácido trifluoroacético (2,1 ml) y unas pocas gotas de agua durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente el residuo para la siguiente etapa.

EJEMPLO 337M

4-((trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenenosulfonamida

35 [1225] Se trataron el EJEMPLO 337L (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con trietilamina durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 30-50 % en solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %, aislando el compuesto del título.

EJEMPLO 337N

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)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45 [1226] Se agitó durante una noche una mezcla del EJEMPLO 337J (3,0 g), el EJEMPLO 337M (1,98 g), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (1,93 g) y clorhidrato de *N*'-((etilimino)metilen)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (1,31 g) en diclorometano (50 ml) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía inversa, se eluyó con acetonitrilo al 40-70 % en TFA acuoso al 0,1 %. Se concentraron las fracciones deseadas para retirar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se concentró y se secó, proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,52-8,58 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,25-3,32 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,09-2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,50-1,73 (m, 5H), 1,28-1,43 (m, 4H), 1,06-1,18 (m, 5H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 338

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)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 338A

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

[1227] Se añadió gota a gota a 0 °C 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78 °C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura

ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 338B

5 2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

[1228] Se calentaron a 70 °C durante 24 horas el EJEMPLO 338A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la
10 mezcla. Se añadió éter (4x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, dando el producto.

EJEMPLO 338C

15 (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

[1229] Se añadió lentamente con jeringuilla metanol (25 ml) a una mezcla de LiBH₄ (13 g), el EJEMPLO 338B (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3x 100 ml). Se
20 secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

EJEMPLO 338D

25 4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[1230] Se añadió con jeringuilla cloruro de mesilo (7,5 ml) al EJEMPLO 338C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1 minuto. Se añadió *N-terc*-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se
30 agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó al suspensión con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos.

EJEMPLO 338E

35 1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

[1231] Se agitó el EJEMPLO 338D (1 g) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a una mezcla de diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las fases y se secó la fase
40 orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el producto.

EJEMPLO 338F

45 5-Bromo-1-(trisiopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina

[1232] Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml) y, después de 10 minutos, se añadió TIPS-Cl (trisiopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos (Na₂SO₄), se filtraron y se
50 concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

EJEMPLO 338G

55 1-(Triisopropilsilil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ol

[1233] Se añadió a -78 °C BuLi 2,5 M (30,3 ml) a una mezcla del EJEMPLO 338F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml). Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a
60 0 °C, se añadió NaOH acuoso 1 M (69 ml), seguido de H₂O₂ acuoso al 30 % (8,43 ml), y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió Na₂S₇O₃ (10 g) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y NaH₂PO₄ sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

EJEMPLO 338H

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

5 **[1234]** Se agitó a 115 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 338G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K₃PO₄ (9,32 g) en diglima (40 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 2-50 %/hexanos.

EJEMPLO 338I

10 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

15 **[1235]** Se agitó a 135 °C durante 24 horas una mezcla del EJEMPLO 338H (1,55 g), el EJEMPLO 338E (2,42 g) y HK₂PO₄ (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó tres veces con NaOH acuoso 1 M y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-50 %/hexanos.

EJEMPLO 338J

20 Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

25 **[1236]** Se agitó a 50 °C durante 24 horas el EJEMPLO 338I (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml). Se enfrió la reacción, se añadió a una solución de NaH₂PO₄ y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, dando el producto puro.

EJEMPLO 338K

30 (4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo

35 **[1237]** Se añadió gota a gota a -78° C metil-litio 1,6 M en éter (14,02 ml) a una solución vigorosamente agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo (1,7 g) en tetrahidrofurano (40 ml). Después de terminada la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 1,2 horas y se vertió en una solución acuosa fría de NH₄Cl. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (100 ml, tres veces) y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano, se cargó en un sistema de purificación Analogix y se eluyó con acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 338L

40 4-(Aminometil)-1-metilciclohexanol

45 **[1238]** Se trató a 0 °C el EJEMPLO 338K (1,3 g) en diclorometano (5 ml) con ácido trifluoroacético (2,1 ml) y unas pocas gotas de agua durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente el residuo para la siguiente etapa.

EJEMPLO 338M

4-((*cis*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

50 **[1239]** Se trataron el EJEMPLO 338L (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con trietilamina durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 30-50% en solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %, aislando el compuesto del título.

EJEMPLO 338N

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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **[1240]** Se agitó durante una noche una mezcla del EJEMPLO 338J (144 mg), el EJEMPLO 338M (95 mg), *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (123 mg) y clorhidrato de *N*'-((etilimino)metilen)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina (62,7 mg) en diclorometano (7 ml) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía inversa y se eluyó con acetonitrilo al 40-70 % en TFA acuoso al 0,1%. Se concentraron las fracciones deseadas, se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó, proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,00-7,10

(m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,25 (t, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,10-2,26 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,29-1,62 (m, 8H), 1,16-1,30 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,92 (s, 6 H).

EJEMPLO 339

5

N-[(5-Cloro-6-((1*R*,2*R*,4*R*,6*R*)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 339A

10

(1*R*,4*S*)-Espiró[bicyclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]-5-carboxilato de metilo

[1241] Se calentó a 100 °C en acetonitrilo (12 ml) durante 3 días una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-eno (5 g), acrilato de metilo (10,24 g) e hidroquinona (0,13 g). Después de enfriar, se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1, proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de dos isómeros.

15

EJEMPLO 339B

20 (1*R*,4*S*)-Espiró[bicyclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]-5-ilmetanol

[1242] Se enfrió a 0° C el EJEMPLO 339A (1,0 g) en tetrahidrofurano. Se añadió a esta solución gota a gota hidruro de litio y aluminio 1,0 N (2,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se añadió agua (0,4 ml) seguida de NaOH acuoso 2 N (0,2 ml). Se filtró el sólido y se concentró el filtrado. Se añadió tolueno y se destiló entonces para retirar cualquier cantidad traza de agua. Se usó el compuesto del título para la siguiente reacción sin purificación adicional.

25

EJEMPLO 339C

30 5-Cloro-6-(((1*S*,2*R*,4*R*)-5-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1243] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 339B el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 36B. Se aislaron los dos estereoisómeros en la posición 5 por un sistema HPLC Gilson Prep en fase inversa con una columna preparativa Phenomenex (Luna, 5 m, C18(2), 250 X 21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80 % en agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %. Se recogieron las fracciones deseadas y se retiraron los disolventes a vacío reducido a 60 °C. Durante este proceso, se formó un lote de sólido. Se repartió entonces entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título.

35

40

EJEMPLO 339D

5-Cloro-6-(((1*S*,2*R*,4*R*,*S**R*)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

45 **[1244]** Se trató a 0° C el EJEMPLO 339C (0,44 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con bromuro de metilmagnesio 3,0 M (5,3 ml). Se agitó la solución durante 16 horas. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre acetato de etilo y HCl acuoso 0,05 N (20 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

50

EJEMPLO 339E

N-[(5-Cloro-6-((1*R*,2*R*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

55

[1245] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 339D el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,40-4,48 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,33 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,87 (d, 1H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,36-1,47 (m, 6H), 1,26-1,30 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

60

EJEMPLO 340

65 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[[4-([4-([2-cianoetil](ciclopropil)amino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 340A

4-(1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

5

[1246] Se añadieron 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-amina (1,0 g) y diisopropiletilamina (5 ml) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,4 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

10

EJEMPLO 340B

N-(4-(1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

15

[1247] Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (288 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (183 mg) a una solución del EJEMPLO 3J (617 mg) y el EJEMPLO 340A (386 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

20

EJEMPLO 340C

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-(4-oxociclohexilamino)fenilsulfonyl)benzamida

25

[1248] Se añadió ácido para-toluenosulfónico monohidratado (50 mg) a una solución del EJEMPLO 340B (386 mg) en acetona (10 ml) y agua (5 ml). Se agitó la mezcla a 120 °C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

30

EJEMPLO 340D

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[4-([2-(cianoetil)(ciclopropil)amino]ciclohexil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[1249] Se añadieron ácido acético (2 ml) y MP-cianoborohidruro (300 mg, 2,15 mmol/g) a una solución del EJEMPLO 340C (240 mg) y 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo (62 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla durante un año. Se filtró la mezcla, se concentró a vacío, se disolvió el residuo en dimetilsulfóxido/metanol (1:1, 10 ml) y se cargó en un Gilson, C18(100A) 250x121,2 mm (10 μm) con acetonitrilo al 30 % a acetonitrilo al 65 % durante 40 minutos. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (t, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 2,00 (m, 7H), 1,51 (m, 6H), 0,92 (s, 6H), 0,42 (m, 4H).

45

EJEMPLO 341

N-([5-Cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonyl)-4-(4-([5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

EJEMPLO 341A

1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

55

[1250] Se añadieron etilenglicol (36,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,426 g) a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (31,8 g) en tolueno (100 ml). Se agitó rápidamente la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 72 horas. Se diluyó la reacción con agua (900 ml) y se extrajo con éter (900 ml). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, se obtuvo el compuesto del título mediante concentración a alto vacío.

60

EJEMPLO 341B

1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ilmetanol

65

[1251] Se añadió gota a gota una solución del EJEMPLO 341A (37,8 g) en tetrahidrofurano (75 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,19 g) en tetrahidrofurano (400 ml). Se calentó entonces a reflujo la

mezcla durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se inactivó muy lentamente con agua (8 ml). Se añadieron entonces secuencialmente hidróxido de sodio 4 N (8 ml), éter (200 ml), agua (24 ml), éter (500 ml) y sulfato de sodio anhidro (250 g). Se agitó rápidamente la mezcla resultante durante 2 horas y se filtró. Se aisló el compuesto del título mediante concentración del filtrado.

5

EJEMPLO 341C

8-(Benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

- 10 **[1252]** Se añadió una solución del EJEMPLO 341B (30,52 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 8,86 g) en tetrahidrofurano (170 ml). Se agitó esta mezcla durante 30 minutos y se añadió bromuro de bencilo (24 ml). Después de agitar durante 72 horas, se inactivó la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml) y se diluyó con éter (500 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con éter (2 X 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio,
- 15 se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto en gel de sílice eluyendo con un gradiente de etapas de acetato de etilo al 0, 10, 15, 75 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 341D

20 4-(Benciloximetil)ciclohexanona

- [1253]** Se añadieron agua (125 ml) y ácido clorhídrico 2 M (90 ml) a una solución del EJEMPLO 341C (43,02 g) en dioxano (500 ml). Se calentó la mezcla a 85 °C durante 18 horas. Tras enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con salmuera (1500 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y éter (1000 ml). Se secó la fase
- 25 orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto en gel de sílice eluyendo con un gradiente de etapas de acetato de etilo al 5-50 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 341E

30 trans-4-(Benciloximetil)-1-metilciclohexanol

- [1254]** Se añadió trimetilaluminio 2,0 M (en hexanos) (95 ml) a 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol (83,4 g) en tolueno (1100 ml) algo cuidadosamente para controlar el desprendimiento de metano y una ligera exotermia. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de N₂ durante 75 minutos y se enfrió entonces a -77 °C.
- 35 Se añadió gota a gota una solución del EJEMPLO 341D (14 g) en tolueno (15 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -74 °C. Se añadió entonces gota a gota metil-litio (1,6 M en dietiléter, 120 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Se agitó a -77 °C la mezcla resultante en atmósfera de N₂ durante 2 horas. Se vertió entonces la mezcla de reacción en HCl acuoso 1 N (1600 ml) aclarando el matraz con tolueno. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se extrajeron las fases acuosas combinadas con dietiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas
- 40 (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado en 650 g de gel de sílice esférica usando 2,5 l de hexanos/acetato de etilo 80/20 y después 3,0 l de hexanos/acetato de etilo 75/25 y finalmente 4,0 l de hexanos/acetato de etilo 70/30 como eluyentes, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 341F

45

trans-4-(Hidroximetil)-1-metilciclohexanol

- [1255]** Se añadieron el EJEMPLO 341E (12,6 g) y etanol (120 ml) a Pd(OH)₂/C húmedo al 20 % (1,260 g) en un frasco a presión de Al de 500 ml. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de 207
- 50 kPa de gas hidrógeno. La captación de hidrógeno cesó a los 5 minutos. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon aclarando con etanol. Se concentró el filtrado y se destiló azeotrópicamente entonces con tolueno (100 ml), retirando cualquier etanol restante. Se secó el concentrado a alto vacío durante 40 minutos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 341G

5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- [1256]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 341F el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 341H

65 *N*-({5-Cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1257] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 328E el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 341G el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-d₅) δ 13,09 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,89 (m, 6H), 1,75 (m, 5 2H), 1,45 (t, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 0,37 (m, 4H).

EJEMPLO 342

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 342A

5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo

15

[1258] Se dispusieron imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (0,26 g), ácido acético (10 ml) y paladio sobre carbono húmedo al 5 % (0,052 g) en un frasco a presión de 50 ml. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 207 kPa y a 50 °C. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado. Se incorporó el residuo a acetato de etilo. Se lavó entonces con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-100% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 342B

5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol

25

[1259] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 342A el EJEMPLO 339A en el EJEMPLO 339B.

EJEMPLO 342C

5-Cloro-6-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

30

[1260] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 342B el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 36B.

35

EJEMPLO 342D

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

[1261] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 342C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,2-7,36 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,42-4,51 (m, 45 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,90-2,95 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,51-2,52 (m, 1H), 2,07-2,23 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 343

N-[(5-Cloro-6-(((1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50

EJEMPLO 343A

5-Cloro-6-(((1*S*,2*S*,4*R*)-5-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida. Se aisló el compuesto del título como otro isómero en el EJEMPLO 339C.

55

EJEMPLO 343B

5-Cloro-6-(((1*S*,2*S*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

60

[1262] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 343A el EJEMPLO 339B en el EJEMPLO 339C.

65

EJEMPLO 343C

N-[(5-Cloro-6-[(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1263] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 343B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,11-4,19 (m, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,87 (s, 2H), 1,96-2,23 (m, 10H), 1,88 (d, 1H), 1,50 (dd, 1H), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,13-1,19 (m, 4H), 0,88-0,93 (m, 8H).

10 EJEMPLO 344

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

15 EJEMPLO 344A

4-((*cis*-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1264] Se trataron el EJEMPLO 347A (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) con hidruro de sodio al 60 % (1,6 g) durante 3 días. Se inactivó la reacción con agua. Se neutralizó la mezcla resultante con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con CH₃CN al 30-50 % en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %, proporcionando el compuesto del título en forma de un enantiómero individual.

25

EJEMPLO 344B

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-il)-*N*-((4-[(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

[1265] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 344A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,10 (s a, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,15 (t, 2H), 1,96 (s a, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (m, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

35

EJEMPLO 345

N-[(5-Cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1266] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 328E el EJEMPLO 3J y por el EJEMPLO 2770 el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,64 (d, 4H), 4,53 (d, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,12 (m, 10H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 0,38 (s, 4H).

45

EJEMPLO 346

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(4-[[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1267] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina el 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo en el EJEMPLO 340D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (m, 8H), 1,97 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6 H).

55

EJEMPLO 347

60

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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 347A

65

4-(Hidroximetil)-1-metilciclohexanol

[1268] Se trató a 0 °C 4-(hidroximetil)ciclohexanona (800 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) con cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano (6,24 ml). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con metanol y agua. Se concentró la mezcla resultante y se suspendió el residuo en acetato de etilo. Se filtraron los precipitados y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 347B

10 5-Cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1269] Se trataron el EJEMPLO 347A (970 mg) y el EJEMPLO 40A (1,6 g) en *N,N*-dimetilformamida (8 ml) con hidruro de sodio (1,8 g, al 60 %) a temperatura ambiente durante 2 días. Se inactivó la reacción con agua. Se neutralizó la mezcla resultante con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 30-45 % en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %, aislando el compuesto del título.

EJEMPLO 347C

20 5-Cloro-6-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1270] Se preparó el compuesto del título y se aisló como se describe en el EJEMPLO 347B.

EJEMPLO 347D

25 *N*-((5-Cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1271] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 347B en lugar de EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,17-4,34 (m, 3H), 3,11 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,24-2,42 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,66-1,82 (m, 3H), 1,55 (d, 2H), 1,31-1,44 (m, 4H), 1,12-1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 348

N-((5-Cloro-6-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40 **[1272]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 347C en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,47-7,58 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,95 (s, 1H), 3,11 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,33 (d, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,77 (m, 1H), 1,48-1,60 (m, 4H), 1,35-1,48 (m, 4H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 349

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[2-(2,2-difluorociclopropil)amino]ciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50 **[1273]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de 2,2-difluorociclopropanamina el 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo en el EJEMPLO 340D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,12 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,01 (m, 4H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 350

N-((5-Cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 350A

Espiro[benzo[*d*][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'-carboxilato de etilo

65 **[1274]** Se añadió una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico monohidratado a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (22,75 g) y pirocatecol (14,75 g) en tolueno (200 ml) y se agitó la mezcla a reflujo

en una trampa de Dean-Stark durante una noche. Se diluyó la mezcla con dietiléter (600 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

5 **EJEMPLO 350B**

4'-Fluoroespíro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'-carboxilato de etilo

[1275] Se añadió gota a gota una solución del EJEMPLO 350A (5,25 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a una solución de diisopropilamido de litio (12 ml, 2,0 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno) a 0 °C. Se agitó la solución a 0 °C durante 30 minutos y se transfirió entonces por cánula a una solución agitada preenfriada (0 °C) de *N*-fluorobencenosulfonimida (7,89 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0° C durante 30 minutos y después a 20 °C durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con dietiléter (3x200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto.

EJEMPLO 350C

(4'-Fluoroespíro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'il)metanol

[1276] Se añadió hidruro de litio y aluminio (3,11 g) a una solución del EJEMPLO 350B (23 g) en tetrahidrofurano (150 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH 2 N a la mezcla de reacción. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto, que se cargó en una columna Analogics de 600 g y se eluyó con acetato de etilo al 10 al 20 % en hexano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 350D

5-Cloro-6-((4'-fluoroespíro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1277] Se añadió NaH (al 65 % en aceite mineral, 36 mg) a una solución del EJEMPLO 350C (89 mg) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió entonces 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida (85 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se vertió la mezcla sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 350E

5-Cloro-6-((1-fluoro-4-oxociclohexil)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1278] Se añadió agua (2 ml) a una solución del EJEMPLO 350D (1,6 g) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (1,2 g) en acetona (10 ml) y se agitó la mezcla con irradiación de microondas a 100 °C durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 350F

5-Cloro-6-((*cis*-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1279] Se añadió NaBH₄ (75 mg) a una solución del EJEMPLO 350E (336 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente, dando el producto bruto.

EJEMPLO 350G

N-({5-Cloro-6-[(*cis*-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metilpiperazin-1-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1280] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 350F el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,25 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,58 (m, 8H), 0,93 (s, 6H).

EJEMPLO 351

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}-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 351A

1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-8,8-dicarboxilato de dietilo

10

[1281] Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con diisopropilamina (16 ml) y tetrahidrofurano (311 ml). Se enfrió la solución a -78 °C en atmósfera de N₂ y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 44,8 ml). Se agitó la reacción durante 30 minutos a -78 °C y se añadió 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (20 g) en forma de una solución de tetrahidrofurano (aprox. 10 ml). Se agitó la solución a -78 °C durante 1 hora y se añadió cloroformiato de etilo puro (9 ml). Después de agitar a -78 °C durante 10 minutos, se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con dietiléter. Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con dietiléter y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-65 %/acetato de etilo).

20

EJEMPLO 351B

1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-8,8-diildimetanol

[1282] Se añadieron el EJEMPLO 351A (26,6 g) y tetrahidrofurano (310 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l dando una solución incolora. Se enfrió la solución a 0 °C y se añadió mediante jeringuilla hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 62 ml). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se volvió a enfriar la mezcla a 0 °C y se inactivó lentamente con 4,7 ml de agua, 4,7 ml de NaOH acuoso al 10 % y 14 ml de agua. Se dejó agitar la mezcla hasta que se formaron las sales y se filtró entonces a través de un embudo Buchner de gel de sílice Supelco de 90 mm. Se concentró el filtrado por rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-80 %/acetato de etilo).

30

EJEMPLO 351C

35 2,8,11-Trioxadiespiro[3.2.4]tridecano

[1283] Se añadió el EJEMPLO 351B (13 g) en tetrahidrofurano (321 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l. Se enfrió la solución a -78 °C en atmósfera de N₂ y se añadió gota a gota mediante una jeringuilla n-BuLi (25,7 ml). Después de completar la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió una solución de cloruro de 4-toluenosulfonilo (12,25 g) en tetrahidrofurano a través de un embudo de adición. Se dejó agitar la reacción durante una noche y calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción a -78 °C y se añadió n-BuLi (25,7 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso sat. y se diluyó con dietiléter. Se separaron las fases, se extrajeron las fases acuosas con dietiléter y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, acetona al 0-20 %/hexanos).

40

45

EJEMPLO 351D

50 2-Oxaespiro[3.5]nonan-7-ona

[1284] Se añadió el EJEMPLO 351C (11 g) en ácido acético acuoso al 80 % (200 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se calentó la reacción a 65 °C y se agitó durante aproximadamente 4 horas. Se retiraron la mayoría del ácido acético y agua por rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-65 %/acetato de etilo).

55

EJEMPLO 351E

7-Metilen-2-oxaespiro[3.5]nonano

60

[1285] Se añadió yoduro de metiltrifenilfosfonio (4,33 g) en tetrahidrofurano (35,7 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml, dando una suspensión. Se enfrió la suspensión a -15 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 4,28 ml), se agitó la mezcla a -15 °C durante 40 minutos y se añadió el EJEMPLO 351D (1 g) en forma de una solución de tetrahidrofurano (aprox. 5 ml). Se agitó la mezcla a -15 °C durante aproximadamente 15 minutos y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se terminó la reacción, se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con dietiléter. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron

65

(Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en fase estándar (Analogix, columna de gel de sílice Grace de 80 g, hexanos al 0-50 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 351F

5 2-Oxaespiro[3.5]nonan-7-ilmetanol

[1286] Se añadieron el EJEMPLO 351E (568 mg) y el EJEMPLO 351F en tetrahidrofurano (4,11 ml) a un matraz de fondo redondo de 25 ml, dando una solución incolora. Se añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 24,7 ml) y se dejó agitar la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió etanol (11 ml) seguido de NaOH acuoso (5 M, 4,11 ml) y se añadió entonces peróxido de hidrógeno (2,1 ml). Se calentó la reacción a 50 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla por rotavapor y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, Grace de 80 g, hexanos al 0-70 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 351G

20 4-(2-Oxaespiro[3.5]nonan-7-ilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1287] Se preparó el EJEMPLO 351G sustituyendo por el EJEMPLO 351F el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 351H

25 2-(1*H*-Pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-(4-(2-oxaspiro[3.5]nonan-7-ilmetoxi)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

[1288] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 351G el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,30-7,40 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,17-6,23 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,00 (d, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,73-2,90 (m, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,01-2,32 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,64-1,78 (m, 4H), 1,33-1,50 (m, 6H), 0,96-1,15 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 352

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)-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 352A

4-((trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1289] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 341F el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

EJEMPLO 352B

50 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)-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1290] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 352A el EJEMPLO 1F y por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,22 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,91 (s, 6H).

EJEMPLO 353

60 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 353A

65 Bis(4-metilbenzenosulfonato) de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8,8-diilbis(metileno)

[1291] Se añadieron el EJEMPLO 351B (10 g) y diclorometano (165 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, dando una solución incolora. Se añadieron trietilamina (24,1 ml) y cloruro de tolueno-2-sulfonilo (19,8 g), seguidos de 4-dimetilaminopiridina (0,604 g). Se calentó la reacción a reflujo durante una noche. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado seguido de dilución con agua y diclorometano adicionales. Se extrajo la fase acuosa con 5 diclorometano (2x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-55 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 353B

10

8,8-Bis(fluorometil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

[1292] Se añadieron el EJEMPLO 353A (20 g) y fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 200 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se calentó a reflujo la solución resultante durante 6 días. Se enfrió la 15 reacción, se diluyó con dietiléter y se lavó con agua (3x). Se secaron los productos orgánicos (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-30 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 353C

20

4,4-Bis(fluorometil)ciclohexanona

[1293] Se añadieron el EJEMPLO 353B (1,1 g) y ácido acético acuoso al 80 % (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se calentó la reacción a 65 °C durante 3 horas, se enfrió y se concentró por rotavapor, retirando 25 la mayoría del ácido acético y agua. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-50 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 353D

30 2-Cloro-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enicarbaldehído

[1294] Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (498 µl) y diclorometano (8,9 ml) a un matraz de tipo pera de 100 ml, dando una solución incolora. Se enfrió la solución a 0 °C, se añadió gota a gota POCl₃ (550 µl) y se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Mientras tanto, se añadió el EJEMPLO 353C (870 35 mg, 5,36 mmol) en diclorometano (8941 µl) a un matraz con forma de pera de 100 ml, dando una solución incolora. Se incorporó entonces el reactivo de Vilsmeier a una jeringuilla y se añadió gota a gota a la solución de 4,4-bis(fluorometil)ciclohexanona (870 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante durante una noche. Se vertió la reacción en NaHCO₃ acuoso saturado y hielo, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se 40 concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix (hexanos al 0-60 %/acetato de etilo)).

EJEMPLO 353E

45 2-(4-Clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enocarbaldehído

[1295] Se añadieron el EJEMPLO 353D (460 mg), ácido 4-clorofenilborónico (414 mg), carbonato de potasio (762 mg), bromuro de tetrabutilamonio (711 mg), acetato de paladio (II) (14,85 mg) y agua (2450 ml) a un vial de 20 ml, dando una suspensión que se desgasificó con N₂ durante 2 minutos. Se agitó la reacción a 45 °C durante una 50 noche, se enfrió y se vertió sobre un embudo Buchner de gel de sílice Supelco, lavando con acetato de etilo varias veces. Se concentró el filtrado por rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-60 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 353F

55

2-(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1296] Se añadieron el EJEMPLO 353E (240 mg), el EJEMPLO 15F (297 mg) y diclorometano (4,2 ml) a un 60 vial de 20 ml. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se cargó la reacción directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-80 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 353G

65

Ácido 2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-

il)benzoico

[1297] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 353F el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15 H.

5

EJEMPLO 353H

2-(1*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(flúorometil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

10

[1298] Se preparó el EJEMPLO 353H reemplazando el EJEMPLO 3J por el EJEMPLO 353G y el EJEMPLO 11B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,48-8,70 (m, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,46-7,59 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,39-4,49 (m, 2H), 4,23-4,35 (m, 2H), 3,85 (dd, J= 11,87, 2,71 Hz, 2H), 3,20-3,30 (m, 4H), 2,98-3,10 (m, 4H), 2,66-2,77 (m, 2H), 2,11-2,30 (m, 6H), 2,02-2,12 (m, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,82-1,97 (m, 1H), 1,54-1,67 (m, 4H), 1,20-1,34 (m, 2H).

15

EJEMPLO 354

20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 354A

25 2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

[1299] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(hidroximetil)-morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo el tetrahidro-2*H*-piran-4-il-metanol en el EJEMPLO 24A.

30 **EJEMPLO 354B**

4-(Morfolin-2-ilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

[1300] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 354A el EJEMPLO 113A en el EJEMPLO 134A.

35

EJEMPLO 354C

4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

40

[1301] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 354B el EJEMPLO 173A en el EJEMPLO 173B.

EJEMPLO 354D

45

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([4-([4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1302] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 354C el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 12,98 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,07 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

55 **EJEMPLO 355**

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)-2-(1*H*-pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **EJEMPLO 355A**

5-Cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1303] Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (5 ml, 3,0 M en éter) a una solución enfriada (0 °C) del EJEMPLO 350E (1,2 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Tras la adición, solidificó la mezcla de reacción. Se añadió más tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla y se continuó agitando durante 1 hora. Se vertió la

65

mezcla sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3x 150 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró la mezcla y se concentró. Se disolvió el residuo en dimetilsulfóxido/metanol (20 ml, 1:1) y se cargó en un Gilson, C18(100A) 250x121,2 mm (10 µm) con acetonitrilo al 30 % a acetonitrilo al 65 % durante 40 minutos, separando los dos isómeros y aislando el compuesto del título.

5

EJEMPLO 355B

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

10

[1304] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 355A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,25 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,83 (m, 4H), 1,44 (m, 6H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

15

EJEMPLO 356

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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

EJEMPLO 356A

5-Cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridino-3-sulfonamida

25

[1305] Se preparó el compuesto del título como se describe en EJEMPLO 355A.

EJEMPLO 356B

30 *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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1306] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 356A el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 2H), 2,27 (m, 5H), 1,93 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

35

EJEMPLO 357

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-ciano-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

40

EJEMPLO 357A

45 4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidino-4-carboxilato de etilo

[1307] Se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 4,54 ml) a 4-fluoropiperidino-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo (1,000 g). Después de 1 hora, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se disolvió el sólido resultante en diclorometano (5 ml), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,155 g) y oxetan-3-ona (0,262 g) y se agitó durante una noche. Se inactivó la reacción con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Se secó la fase orgánica sobre 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 37,5 % de metanol/diclorometano durante 40 minutos (flujo= 30 ml/min) dio el compuesto del título.

55

EJEMPLO 357B

(4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidino-4-il)metanol

60 **[1308]** Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,80 ml) a 0 °C a una solución del EJEMPLO 357A (0,59 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Se retiró la reacción del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción por la adición gota a gota de 0,6 ml de agua, seguida de 0,2 ml de NaOH acuoso 2 N. Se filtró la reacción a través de Celite y se aclaró con acetato de etilo (50 ml). Se cargaron la mezcla y el residuo en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyeron usando un gradiente de 0,75 a 7,5 % de metanol/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título.

65

EJEMPLO 357C

3-Ciano-4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

- 5 **[1309]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 357B el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 284A.

EJEMPLO 357D

- 10 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(3-ciano-4-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)fenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [1310]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 357C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,49-11,14 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,51 (dd, 3H), 7,43-7,26 (m, 3H), 7,12-6,96 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,09 (s, 8H), 2,39-1,66 (m, 14H), 1,39 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 358

- 20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(4-(((trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 358A

- 25 (4-Etil-4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de bencilo

- [1311]** Se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio 1 M (11,48 ml, 11,48 mmol) en éter a una solución vigorosamente agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de bencilo (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78 °C. Después de terminada la adición, se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 horas se calentó a 0° C y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se inactivó la reacción con una solución acuosa fría de NH₄Cl. Se filtraron los precipitados y se lavaron con acetato de etilo. Se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en diclorometano, se cargó en un sistema de purificación Analogix y se eluyó con acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 358B

4-(Aminometil)-1-etilciclohexanol

- 40 **[1312]** Se agitó en atmósfera de H₂ durante 3 horas una mezcla del EJEMPLO 358A (500 mg) y Pd/C al 10 % (100 mg) en tetrahidrofurano (15 ml). Se retiró el material insoluble por filtración y se concentró el filtrado, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 358C

- 45 4-(((trans-4-Etil-4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- [1313]** Se trataron el EJEMPLO 358B (270 mg) y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (417 mg) en tetrahidrofurano con trietilamina (0,8 ml) durante una noche. Se inactivó la reacción con agua. Se neutralizó la mezcla resultante con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 40-55 % en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %, aislando el compuesto del título.

EJEMPLO 358D

- 55 4-((cis-4-Etil-4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida. Se preparó el compuesto del título y se aisló como se describe en el EJEMPLO 358C.

EJEMPLO 358E

- 60 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-[(4-(((trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [1314]** Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 358C en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,56 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,00-7,10 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H),

3,98 (s, 1H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,54-1,73 (m, 5H), 1,35-1,47 (m, 4H), 1,20-1,32 (m, 2H), 1,03-1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,81 (t, 3H).

EJEMPLO 359

5

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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1315] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 358D en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,01-7,10 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,10-2,26 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,46-1,61 (m, 5H), 1,28-1,46 (m, 6H), 1,12-1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,82 (t, 3H).

EJEMPLO 360

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 360A

8-Metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

[1316] Se añadió diisopropilamina (7,98 ml) en tetrahidrofurano (233 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, dando una solución incolora. Se enfrió la mezcla a 78 °C en atmósfera de N₂ y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 22,40 ml). Se agitó la reacción durante 30 minutos y se añadió 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (10 g). Se dejó agitar la reacción durante 1,5 horas, después de dicho tiempo se añadió CH₃I (4,38 ml). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal (Analogix, hexanos al 0-50 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 360B

35 (8-Metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)metanol

[1317] Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,772 g) en tetrahidrofurano (234 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, dando una suspensión. Se enfrió esta suspensión a 0° C y se añadió 8-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (10,66 g) mediante embudo de adición. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente y se enfrió entonces de nuevo a 0 °C. Se inactivó lentamente el exceso de hidruro de litio y aluminio con 1,8 ml de agua, 1,8 ml de NaOH acuoso (5 N) y 5,6 ml de agua. Se agitó la suspensión hasta que las sales se volvieron blancas y se filtró entonces a través de una almohadilla de gel de sílice. Se concentró el filtrado por rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía en columna en fase estándar (Analogix, hexanos al 0-75 %/acetato de etilo).

45

EJEMPLO 360C

8-(Metoximetil)-8-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

[1318] Se añadieron NaH (0,902 g) y tetrahidrofurano (37,6 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml, dando una suspensión. Se añadió el EJEMPLO 360B en forma de una solución en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se añadió entonces CH₃I (0,611 ml). Se agitó la reacción en atmósfera de N₂ durante una noche, se inactivó cuidadosamente con salmuera y se diluyó con agua y éter. Se extrajo la fase acuosa con éter (2x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (Analogix, hexanos al 0-60 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 360D

60 4-(Metoximetil)-4-metilciclohexanona

[1319] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 360C el EJEMPLO 353B en el EJEMPLO 353C.

EJEMPLO 360E

2-Cloro-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

[1320] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 360D el EJEMPLO 353C en el EJEMPLO 353D.

5

EJEMPLO 360F

2-(4-Clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

10 **[1321]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 360E el EJEMPLO 353D en el EJEMPLO 353E.

EJEMPLO 360G

15 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1322] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 360F el EJEMPLO 353E en el EJEMPLO 353F.

20

EJEMPLO 360H

Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

25

[1323] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 360G el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15H.

EJEMPLO 360I

30

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

[1324] Se preparó el compuesto del título reemplazando el EJEMPLO 3J por el EJEMPLO 360H y el EJEMPLO 11B por el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 8,45-8,72 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,44-7,61 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 6,99-7,20 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,25-3,30 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,02-3,17 (m, 6H), 2,72 (dd, 2H), 2,18 (s, 5H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,81-1,93 (m, 2H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 1H), 1,17-1,41 (m, 3H), 0,91 (s, 3H).

40

EJEMPLO 361

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)morfolin-2-il)metil)amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 361A

(*S*)-3-Nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)benzenosulfonamida

50 **[1325]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 259E el piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el EJEMPLO 1A.

EJEMPLO 361B

55 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)morfolin-2-il)metil)amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1326] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 361A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,64 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

EJEMPLO 362

65

N-([3-Cloro-4-[(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-

il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 362A

5 3-Cloro-4-(((1*R*, 4*R*)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

[1327] Se añadió hidruro de sodio (416 mg) en porciones a una solución del EJEMPLO 341F (300 mg) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 15 minutos. Se añadió 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (425 mg) y se continuó agitando durante 72 horas. Se inactivó la reacción con agua y se ajustó el pH a aprox. 7. Se diluyó la mezcla con salmuera (75 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. Se aisló el producto bruto de la fase de cloruro de metileno secada por concentración y se purificó en gel de sílice eluida con gradiente por etapas de acetato de etilo al 10, 25 y 50 % en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título.

15 **EJEMPLO 362B**

N-({3-Cloro-4-[(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20 **[1328]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 362A el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,34 (s a, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97-1,85 (m, 7H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 7H), 0,94 (m, 6H).

25

EJEMPLO 363

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)amino]-1-fluorociclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

30

EJEMPLO 363A

4-((4'-Fluorespiro[benzo[*d*][1,3]dioxol-2*R*-ciclohexano]-4'il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

35 **[1329]** Se añadió NaH (al 65% en aceite mineral, 320 mg) a una solución del EJEMPLO 350C (495 mg) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió entonces 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (457 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se vertió la mezcla sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

40

EJEMPLO 363B

4-((1-Fluoro-4-oxociclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

45

[1330] Se añadió HCl concentrado (30 ml) a una solución del EJEMPLO 363A (860 mg) en etanol (30 ml) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla con Na₂CO₃ sólido, se extrajo con diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

50

EJEMPLO 363C

4-((4-((2-Cianoetil)(ciclopropil)amino)-1-fluorociclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

55 **[1331]** Se añadió 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo (64 mg) a una solución del EJEMPLO 363B (200 mg) en diclorometano (6 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (184 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (400 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se filtró la mezcla y la evaporación del disolvente dio el compuesto del título.

60 **EJEMPLO 363D**

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)amino]-1-fluorociclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

65 **[1332]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 363C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,35

(s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,88 (m, 3H), 2,67 (m, 4H), 2,09 (m, 10H), 1,49 (m, 9H), 0,93 (s, 6H), 0,45 (m, 4H).

EJEMPLO 364

5 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-nitro-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 364A

10 Ácido 6-amino-5-nitropiridin-3-sulfónico

[1333] Se calentó a 50 °C ácido 6-aminopiridin-3-sulfónico (20 g) en H₂SO₄ concentrado (80 ml) hasta que se disolvió completamente. Se añadió a esta solución HNO₃ fumante lentamente durante 20 minutos, de modo que la temperatura interna no superara los 55 °C. Después de completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a 15 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió en 150 g de hielo. Se agitó la mezcla durante otra hora. Se enfrió el matraz a 0 °C y se mantuvo a 0 °C durante otras 2 horas. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua/etanol 1:1 fríos (20 ml), seguido de dietiléter (10 ml). Se secó el sólido en una estufa a vacío durante una noche, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 364B

20 Ácido 6-hidroxi-5-nitropiridino-3-sulfónico

25 [1334] Se trataron el EJEMPLO 364A (4,0 g) en HCl acuoso (al 37 %, 12 ml) y agua (50 ml) gota a gota con nitrito de sodio (1,19 g) en agua (8 ml) a 0 °C. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 hora. Se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se destiló el agua, dando un residuo seco. Después de enfriar el residuo a temperatura ambiente, se añadió una solución de etanol/agua 1:1 (20 ml). Se enfrió la suspensión resultante a 0 °C y se mantuvo a 0 °C durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración, 30 proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 364C

35 Cloruro de 6-cloro-5-nitropiridin-3-sulfonilo

[1335] Se calentó a 120 °C durante 4 horas una mezcla del EJEMPLO 364B (2,6 g), PCl₅ (5,91 g) y POCl₃ (10 ml). La suspensión inicial se convirtió en una solución transparente. Se destiló el exceso de POCl₃. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió el residuo en 50 g de hielo triturado. Se extrajo el sólido con acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando el producto bruto que se usó en la 40 siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 364D

45 6-Cloro-5-nitropiridino-3-sulfonamida

[1336] Se enfrió a -10 °C el EJEMPLO 364C en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió a esta solución gota a gota hidróxido de amonio concentrado (0,82 ml). Se agitó la solución a -10 °C durante 10 minutos. Se retiró el disolvente a presión a temperatura ambiente. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la fase 50 acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-50 % en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 364E

55 5-Nitro-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

[1337] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 364D la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina la (4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina 60 en el EJEMPLO 138D.

EJEMPLO 364F

65 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-nitro-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1338] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 364E el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 1,90-2,27 (m, 12H), 1,58 (dd, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,18-1,28 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 8H).

EJEMPLO 365

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(2-oxaespиро[3.5]non-7-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 365A

7-(Azidometil)-2-oxaespиро[3.5]nonano

[1339] Se añadió el EJEMPLO 351F (350 mg) en tetrahidrofurano (75,0 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml, dando una solución incolora. Se enfrió la solución a 0° C, se añadieron trifenilfosfina (2,94 g), azodicarboxilato de diisopropilo (2,18 ml) y fosforazidato de difenilo (2,32 ml) y se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en fase regular (Analogix, hexanos al 0-20 %/acetato de etilo).

EJEMPLO 365B

2-Oxaespиро[3.5]nonan-7-ilmetanamina

[1340] Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (58,7 mg) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se purgó el matraz con N₂ y se añadió el EJEMPLO 365A (400 mg) en forma de una solución en metanol (10,5 ml). Se purgó entonces el matraz varias veces con H₂ (mediante bombona) y se calentó a 45 °C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado por rotavapor. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EJEMPLO 365C

4-(2-Oxaespиро[3.5]nonan-7-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1341] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 365B la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el EJEMPLO 1F.

EJEMPLO 365D

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-N-(4-(2-oxaespиро[3.5]nonan-7-ilmetilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

[1342] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 365C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,25-11,49 (m, 1H), 8,48-8,66 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,41-7,61 (m, 3H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,05 (t, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,17-3,27 (m, 2H), 2,99-3,14 (m, 4H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,09-2,28 (m, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,66 (d, 2H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,29-1,45 (m, 4H), 0,93-1,05 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 366

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(4-ciano-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 366A

(4-Ciano-4-metilciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo

[1343] Se añadió diisopropilamiduro de litio (2,0 ml, 2 M en heptano) a una solución enfriada (-78 °C) de (4-cianociclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos antes de la adición de CHI₃ (1 ml). Se agitó entonces la mezcla y se dejó calentar la temperatura hasta temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente y la cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 40 % en hexano) del material bruto dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 366B

4-(Aminometil)-1-metilciclohexanocarbonitrilo

- 5 **[1344]** Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución del EJEMPLO 366A (480 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se concentró entonces la mezcla a vacío y se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

EJEMPLO 366C

10

4-((4-Ciano-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- [1345]** Se añadieron el EJEMPLO 366B (250 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (2 ml) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (362 mg) en tetrahidrofuran (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

EJEMPLO 366D

- 20 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[4-[[4-ciano-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

- [1346]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 3J el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 366C el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,37 (m, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 7H), 1,76 (m, 9H), 1,32 (m, 9H), 0,92 (s, 6 H).

EJEMPLO 367 (no reivindicado)

- 30 Pivalato de {[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]}(4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)amino}metilo

- [1347]** Se preparó este ejemplo sustituyendo por pivalato de clorometilo el butirato de clorometilo en el EJEMPLO 368. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,08 (m a, 4H), 2,73 (s a, 2H), 2,18 (m a, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 368 (no reivindicado)

40

Butirato de {[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]}(4-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)amino}metilo

- [1348]** Se disolvió el EJEMPLO 37E (500 mg) en acetonitrilo (3,7 ml) y se añadieron butirato de clorometilo (77 mg) y base de Hunig (73 mg). Se calentó la reacción a reflujo durante 1 días. Después de enfriar y diluir con dimetilsulfóxido (4 ml), se purificó la reacción por HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, dando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,72 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,08 (m a, 4H), 2,73 (s a, 2H), 2,18 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 0,92 (s, 6H), 0,75 (t, 3H).

EJEMPLO 369

4-4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil](2H8)piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 369A

4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-2H8)Piperazin-1-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoato de metilo

- [1349]** Se añadieron el EJEMPLO 3H (1,55 g) y piperazina-*d*₈ (2,040 g) en dimetilsulfóxido (13 ml) a un vial de 65 40 ml. Se calentó la solución a 85 °C durante 2,5 horas, y se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se transfirió la mezcla a un matraz de 120 ml y se enfrió a 5-10 °C. Se añadió diclorometano (30 ml) y se

añadió entonces agua (10 ml) mediante una jeringuilla durante 5 minutos, manteniendo la temperatura a no más de 15 °C. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (4x 10-15 ml) hasta que el pH de la fase acuosa fue de 8-9. Se filtró la fase orgánica a través de Na₂SO₄, se aclaró con diclorometano (5 ml) y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

5

EJEMPLO 369B

4-[4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}(2H₈)piperazin-1-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoato de metilo

10

[1350] Se añadieron el EJEMPLO 369A (3,4 g), el EJEMPLO 290B (1,321 g) y diclorometano (3 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml a temperatura ambiente. Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml separado triacetoxiborohidruro de sodio (1,330 g) y diclorometano (12 ml), dando una suspensión. Después de enfriar el matraz de fondo redondo de 50 ml a 18-20 °C, se añadió la solución de aducto de piperazina/aldehído mediante una jeringuilla durante 5 minutos. El triacetoxiborohidruro se disolvió gradualmente, dando una solución transparente después de ~5 minutos. Después de 10 minutos adicionales, la solución se volvió turbia. Después de 16 horas, se enfrió la reacción a 5-10 °C. Se añadió NaHCO₃ saturado acuoso (12 ml) durante 5 minutos, manteniendo la temperatura a no más de 10 °C. Se separaron las fases, se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl al 10 % (12 ml), se filtró entonces a través de Na₂SO₄ y se aclaró con diclorometano (4 ml). Se concentró la solución en un rotavapor y se concentró por seguimiento con metanol (40 ml). Se enfrió la solución resultante a 5-10 °C y el producto precipitó. Se mezcló la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró entonces, se aclaró con metanol (5 ml) y se secó al aire el producto.

15

20

EJEMPLO 369C

25

Ácido 4-[4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}(2H₈)piperazin-1-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoico

[1351] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 369B el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15H.

30

EJEMPLO 369D

4-[4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}(2H₈)piperazin-1-il]-*N*-{{3-nitro-4-[(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[1352] Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (0,8 g) a una mezcla del EJEMPLO 369C (20 g), el EJEMPLO 1F (1,1 g) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,7 g) en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (0,6 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extrajo la mezcla con ácido acético acuoso al 20 % y se lavó con NaCl acuoso al 5 %. Se añadieron metanol (2 ml) y acetato de etilo (18 ml) y se recogió el precipitado por filtración, proporcionando el compuesto del título. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,71 (s, 1H), 11,37 (s a, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,21-3,30 (m, 4H), 3,00-3,10 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,05-2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80-1,93 (m, 1H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18-1,31 (m, 2H), 0,90 (s, 6H).

40

45

EJEMPLO 370

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{{3-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il}sulfonil}benzamida

50

EJEMPLO 370A

5-Amino-6-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

55

[1353] Se trató con una bombona de hidrógeno una mezcla del EJEMPLO 364E (0,16 g) y paladio sobre carbono al 5 % (0,025 g) en etanol (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se filtró el sólido. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, dando el compuesto del título.

60

EJEMPLO 370B

3-((Tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridino-6-sulfonamida

65

[1354] Se trató el EJEMPLO 370A (0,085 g) en agua (10 ml) con H₂SO₄ concentrado (0,5 ml). Se enfrió la

solución a 0 °C. Se añadió a esta solución gota a gota NaNO₂ (0,023 g) en agua (1 ml). Se agitó la solución durante 1 hora a 0 °C. Se vertió la mezcla de reacción en una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título.

5

EJEMPLO 370C

2-(1*H*-Pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-ilsulfonil)benzamida

10

[1355] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 370B el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,63 (d, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,19-2,29 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,33-1,41 (m, 6H), 0,93 (s, 2H).

15

EJEMPLO 371

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([6-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino)-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

20

EJEMPLO 371A

6-((trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-5-nitropiridino-3-sulfonamida

25

[1356] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 364D la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 376B el EJEMPLO 138C en el EJEMPLO 138D. Se aisló el compuesto del título mediante un sistema HPLC Gilson Prep. en fase inversa con una columna preparativa Phenomenex (Luna, 5 m, C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80 % en agua con TFA al 0,1 %.

30

EJEMPLO 371B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([6-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino)-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

35

[1357] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 371A el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,63 (s, 1H), 11,53-10,99 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,61-7,44 (m, 3H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,12-6,97 (m, 2H), 6,76-6,61 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,24 (dd, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,37 (ddd, 11H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

40

EJEMPLO 372

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-*N*-([5-ciano-6-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 372A

4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidino-4-carboxilato de etilo

50

[1358] Se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 4,54 ml) a 4-fluoropiperidino-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo (1,00 g). Después de 1 hora, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se disolvió el sólido resultante en diclorometano (5 ml), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,155 g) y oxetan-3-ona (0,262 g) y se agitó durante una noche. Se inactivó la reacción con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 a 3,75 %/diclorometano durante 40 minutos (flujo= 30 ml/minuto) dio el compuesto del título.

55

EJEMPLO 372B

60

(4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metanol

65

[1359] Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,80 ml) a 0 °C a una solución del EJEMPLO 372A (0,59 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Se retiró la reacción del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción mediante la adición gota a gota de 0,6 ml de agua seguida de 0,2 ml de NaOH acuoso 2 N. Se filtró la reacción a través de tierra de diatomeas y se aclaró con acetato de etilo (50 ml). Se concentraron los productos orgánicos, se cargaron en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyeron usando un gradiente de metanol de 0,75 a

7,5 %/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), dando el compuesto del título.

EJEMPLO 372C

5 5-Bromo-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1360] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 372B el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 36A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 24A.

10 **EJEMPLO 372D**

5-Ciano-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridino-3-sulfonamida

[1361] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 372C el EJEMPLO 36B en el EJEMPLO 36C.

15

EJEMPLO 372E

2-(1*H*-Pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(5-ciano-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)benzamida

20

[1362] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 372D el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48-7,30 (m, 4H), 7,06 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,37-6,22 (m, 2H), 4,65-4,40 (m, 6H), 3,58 (s, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,84-2,59 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 1,96 (d, 6H), 1,41 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

25

EJEMPLO 373

N-(4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)morfolino-4-carboxamida

30

EJEMPLO 373A

Morfolino-4-carboxamida

35 **[1363]** Se agitó a 45 °C durante una noche una solución de cloruro de morfolino-4-carbonilo (2,0 g) en metanol (10 ml) y NH₃ 7 N en metanol (5 ml). Se concentró la mezcla dando un sólido que se secó a vacío.

EJEMPLO 373B

40 *N*-(2-Nitro-4-sulfamoilfenil)morfolino-4-carboxamida

[1364] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 373A el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol en el EJEMPLO 24A.

45 **EJEMPLO 373C**

N-(4-(*N*-(2-(1*H*-Pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenil)morfolino-4-carboxamida

50 **[1365]** Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 373B el EJEMPLO 130C en el EJEMPLO 130D. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,02 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

55 **EJEMPLO 374**

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)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

60 **EJEMPLO 374A**

(4,4-Dietoxiciclohexil)metanol

65 **[1366]** Se trató a 0 °C durante 1 hora 4,4-dietoxiciclohexanocarboxilato de etilo (6,67 g), sintetizado según un procedimiento de la bibliografía (*European Journal of Organic Chemistry*, 2008, 5, 895), en tetrahidrofurano (60 ml) con hidruro de litio y aluminio 2 M en tetrahidrofurano (14,5 ml). Se añadió lentamente agua (3 ml) para inactivar la

reacción. Se filtraron los precipitados y se lavaron con acetato de etilo. Se secó el filtrado sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 374B

5

1,1-Dietoxi-4-(metoximetil)ciclohexano

[1367] Se trató el EJEMPLO 374A (665 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) con NaH (394 mg) durante 30 minutos y se añadió entonces lentamente CH₃I (0,267 ml). Se agitó la mezcla resultante durante una noche y se inactivó la reacción con unas pocas gotas de agua. Se concentró la mezcla, se suspendió el residuo en agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo al 0-15 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 374C

4-(Metoximetil)ciclohexanona

[1368] Se calentó a 65 °C durante 2 horas el EJEMPLO 374B (2,2 g) en una mezcla de agua (3 ml) y ácido acético (12 ml). Se concentró la mezcla de reacción. Se mezcló el residuo con agua y NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase de diclorometano sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

EJEMPLO 374D

25

4-(Metoximetil)ciclohexanocarbonitrilo

[1369] Se añadió (en porciones pequeñas) *tert*-butóxido de potasio (2,235 g) a una solución fría (-10 °C) del EJEMPLO 374C (1,18 g) e isocianuro de toluenosulfonilmetilo (2,268 g) en dimetoxietano (3 ml) y etanol absoluto (0,1 ml). Se continuó agitando la mezcla de reacción a < 5 °C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se calentó a 35 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en agua-salmuera y se extrajo con diclorometano. Se purificó la fase de diclorometano por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo al 5 % en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

35

EJEMPLO 374E

4-(Metoximetil)ciclohexil)metanamina

[1370] Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio 2 M (2,252 ml) a una solución del EJEMPLO 374D (460 mg) en tetrahidrofurano (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió. Se añadieron 2 ml de NaOH acuoso 2 M y agua (5 ml). Se filtró el sólido y se lavó con éter. Se concentró el filtrado. Se mezcló el residuo con diclorometano (50 ml), se secó la mezcla resultante sobre Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

45

EJEMPLO 374F

4-((4-(Metoximetil)ciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

[1371] Se agitaron durante una noche el EJEMPLO 374E (450 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (693 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se concentró la mezcla de reacción y se suspendió el residuo en una mezcla de CH₃CN, metanol y agua. Se recogieron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron, dando el compuesto del título.

EJEMPLO 374G

2-(1-*H*-Pirrol[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(4-((4-(metoximetil)ciclohexil)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

[1372] Se preparó el compuesto del título como se describe en el EJEMPLO 11D usando el EJEMPLO 374F en lugar del EJEMPLO 11B. RMN-¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,53-8,61 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,77-7,82 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,02-7,09 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,18-3,27 (m, 5H), 3,04-3,14 (m, 5H), 2,75 (s, 2H), 2,11-2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,69-1,84 (m, 3H), 1,33-1,63 (m, 7H), 0,84-1,05 (m, 9H).

65

EJEMPLO 375

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-([1-(1,3-thiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

5 **EJEMPLO 375A**

1-(Tiazol-2-il)piperidino-4-carboxilato de metilo

[1373] Se calentó a 100 °C durante una noche una mezcla de piperidino-4-carboxilato de metilo (2,045 g), 2-bromotiazol (1,64 g) y Cs₂CO₃ (5,86 g) en dimetilformamida (15 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo adicional 3 veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, dando el compuesto del título.

15

EJEMPLO 375B

(1-(Tiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol

[1374] Se preparó el este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 375A el EJEMPLO 339A en el EJEMPLO 339B.

EJEMPLO 375C

25 5-Cloro-6-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

[1375] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 375B el (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol y por el EJEMPLO 40A el EJEMPLO 36A en el EJEMPLO 36B.

30 **EJEMPLO 375D**

2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-N-(5-cloro-6-((1-(thiazol-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

[1376] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 375C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,92 (d, 2H), 2,98-3,10 (m, 6H), 2,86 (s, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,03-2,15 (m, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,33-1,44 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

40

EJEMPLO 376

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(6-([cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino)-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

45

EJEMPLO 376A

(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo

[1377] Se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) una solución de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo (1,00 g) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,40 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas a -78 °C, se dejó calentar entonces a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se inactivó la suspensión resultante con agua (10 ml), se diluyó con éter (50 ml), se lavó con cloruro de amonio (25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo usando un gradiente de acetato de etilo de 5 a 50 %/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 60 ml/min) dio el compuesto del título en forma de una mezcla ~2:1 de los isómeros *cis* y *trans*.

55

EJEMPLO 376B

60 4-(Aminometil)-1-metilciclohexanol

[1378] Se añadieron unas pocas gotas de agua seguida de ácido trifluoroacético (1,19 ml) a una solución del EJEMPLO 376A (0,75 g) en diclorometano (3 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se añadió ácido trifluoroacético adicional (0,5 ml). Después de 4 h adicionales, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se trituró el sólido oleoso resultante con sonicación. La filtración y lavado con dietiléter dieron el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético y una mezcla de isómeros *cis* y

65

trans.

EJEMPLO 376C

5 6-((cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-5-nitropiridino-3-sulfonamida

[1379] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 364D la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el EJEMPLO 376B la (4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanamina en el EJEMPLO 138D. Se aisló el compuesto del título mediante un sistema de HPLC prep. Gilson en fase inversa con una columna preparativa Phenomenex
10 (Luna, 5 m, C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80 % en agua con TFA al 0,1 %.

EJEMPLO 376D

15 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1380] Se preparó este ejemplo sustituyendo por el EJEMPLO 376C el EJEMPLO 11B en el EJEMPLO 11D. RMN-¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,10 (s, 20 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,33 (m, 6H), 1,96 (s, 1H), 1,34-1,59 (m, 9H), 1,17-1,24 (m, 2H), 1,07 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

EJEMPLO 377

25 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

[1381] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 378D el EJEMPLO 1E y por el EJEMPLO 337M el EJEMPLO 1F en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, 30 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,20 (m, 5H), 3,06 (t, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,86 (m, 5H), 1,69 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (m, 5H).

EJEMPLO 378

35 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

EJEMPLO 378A

40 2-Cloro-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

[1382] Se trató dimetilformamida (1,298 ml) en diclorometano (2,0 ml) a -10 °C gota a gota con POCl₃ (1,426 ml), dando una solución incolora. Se agitó la mezcla durante 5 minutos, se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se enfrió la solución a -10 °C, se trató gota a gota con una solución de 4-metoxi-4-45 metilciclohexanona (1,74 g) en diclorometano (2,5 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en una mezcla de hielo y solución acuosa de acetato de sodio al 25 %. Después de fundirse el hielo, se vertió la mezcla de reacción en un embudo de separación y se extrajo con dietiléter (4 x 125 ml). Se lavaron los extractos de dietiléter con solución de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice con acetato de etilo al 0 a 5 % en hexanos como eluyente.
50

EJEMPLO 378B

2-(4-Clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

55 [1383] Se combinaron el EJEMPLO 378A (1,55 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,542 g), PdOAc₂ (0,055 g), K₂CO₃ (2,84 g) y bromuro de tetrabutilamonio (2,65 g) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió agua (9,13 ml). Se purgó el vial con nitrógeno, se tapó y se agitó a 45 °C durante 14 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre salmuera y dietiléter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró
60 y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 5 a 20 % en hexanos como eluyente.

EJEMPLO 378C

65 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoato de metilo

[1384] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 378B el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el EJEMPLO 15F el piperazino-1-carboxilato de *terc*-butilo en el EJEMPLO 1A, excepto porque se añadió una pequeña cantidad de DMSO a la mezcla de reacción.

5 EJEMPLO 378D

Ácido 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

10 **[1385]** Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 378C el EJEMPLO 15G en el EJEMPLO 15H.

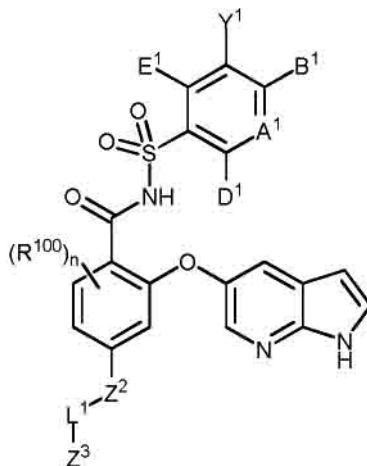
EJEMPLO 378E

15 2-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

[1386] Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el EJEMPLO 378D el EJEMPLO 1E en el EJEMPLO 1G. RMN-¹H (500 MHz, piridina-*d*₅) δ 13,07 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,30 (td, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (t, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,57 (dd, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (II)



(II),

5

o a una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en la que

- R^{100} es R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{17}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 A^1 es N o $C(A^2)$;
 A^2 es H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$;
 B^1 es H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, NR^1COOR^1 , $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$;
 D^1 es H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$; e
 Y^1 es H , CN , NO_2 , $C(O)OH$, F , Cl , Br , I , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , SO_2R^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ o $NHSO_2R^{17}$; o
 E^1 e Y^1 , junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 A^2 , B^1 y D^1 se seleccionan independientemente de H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN ,

- NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR¹⁴; o
 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹,
 5 NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,
 NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹,
 NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹,
 C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl,
 Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; o
 10 A² y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno,
 heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 D¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente de H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹,
 NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,
 NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹,
 15 NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹,
 C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl,
 Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; o
 A² y D¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, naftileno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno,
 heterocicloalcano o heterocicloalqueno; y
 20 B¹, E¹ e Y¹ se seleccionan independientemente de H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹,
 NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂,
 NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹,
 NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹,
 C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl,
 25 Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};
 R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
 R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
 R² es fenilo que está no condensado o condensado con R^{2A}; R^{2A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 30 R³ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{3A}; R^{3A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no
 condensado o condensado con R^{4A};
 R^{4A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 35 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados de R⁶, NC(R^{6B})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷,
 C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂,
 NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR⁷, OH,
 (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br e I;
 40 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃,
 F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
 R^{6B} y R^{6B} son alquilo indepedientemente seleccionado;
 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
 R⁸ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{8A}; R^{8A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,
 45 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁹ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{9A}; R^{9A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no
 condensado o condensado con R^{10A};
 50 R^{10A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes
 independientemente seleccionados de R¹², OR¹², SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², CO(O)R¹², OC(O)R¹²,
 OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹²,
 NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂,
 55 C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSOR¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹²,
 SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃,
 CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;
 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
 R¹³ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{13A}; R^{13A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,
 60 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹⁴ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{14A}; R^{14A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R¹⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no
 condensado o condensado con R^{15A}; R^{15A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 65 heterocicloalqueno;
 R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;

- R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- R¹⁸ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{18A}; R^{18A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁹ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{19A}; R^{19A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5 R²⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{20A};
- R^{20A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes
- 10 independientemente seleccionados de de R²², OR²², SR²², S(O)R²², SOR²²R²², C(O)R²², CO(O)R²², OC(O)R²², OC(O)OR²², NH₂, NHR²², N(R²²)₂, NHC(O)R²², NR²²C(O)R²², NHS(O)₂R²², NR²²S(O)₂R²², NHC(O)OR²², NR²²C(O)OR²², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR²², NHC(O)N(R²²)₂, NR²²C(O)NHR²², NR²²C(O)N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR²², C(O)NHSO₂R²², C(O)NR²²SO₂R²², SO₂NH₂, SO₂NHR²², SO₂N(R²²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR²², C(N)N(R²²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃,
- 15 CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;
- R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵.
- R²³ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{23A}; R^{23A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁴ es heteroareno que está no condensado o condensado con R^{24A}; R^{24A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R²⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{25A};
- R^{25A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- Z² es R²⁸, R²⁹ o R³⁰;
- 25 L¹ es R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, C(O)R³⁷, CO(O)R³⁷, OC(O)R³⁷, OC(O)OR³⁷, NHR³⁷, C(O)NH, C(O)NR³⁷, C(O)NHOR³⁷, C(O)NHSO₂R³⁷, SO₂NH, SO₂NHR³⁷, C(N)NH, C(N)NHR³⁷;
- R²⁸ es fenileno que está no condensado o condensado con R^{28A}; R^{28A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁹ es heteroarileno que está no condensado o condensado con R^{29A}; R^{29A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R³⁰ es cicloalquileno, cicloalquenileno, heterocicloalquileno o heterocicloalquenileno, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{30A}; R^{30A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁷ es un enlace o R^{37A};
- 35 R^{37A} es alquileo, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{37B}, OR^{37B}, SR^{37B}, S(O)R^{37B}, SO₂R^{37B}, C(O)R^{37B}, CO(O)R^{37B}, OC(O)R^{37B}, OC(O)OR^{37B}, NH₂, NHR^{37B}, N(R^{37B})₂, NHC(O)R^{37B}, NR^{37B}C(O)R^{37B}, NHS(O)₂R^{37B}, NR^{37B}S(O)₂R^{37B}, NHC(O)OR^{37B}, NR^{37B}C(O)OR^{37B}, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{37B}, NHC(O)N(R^{37B})₂, NR^{37B}C(O)NHR^{37B}, NR^{37B}C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NH₂, C(O)NHR^{37B}, C(O)N(R^{37B})₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{37B}, C(O)NHSO₂R^{37B},
- 40 C(O)NR^{37B}SO₂R^{37B}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{37B}, SO₂N(R^{37B})₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR^{37B}, C(N)N(R^{37B})₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;
- R^{37B} es alquilo, alquenilo, alquinilo o R^{37C};
- R^{37C} es fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
- Z³ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰;
- 45 R³⁸ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{38A}; R^{38A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁹ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{39A}; R^{39A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no
- 50 condensado o condensado con R^{40A};
- R^{40A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- en los que los restos cíclicos representados por E¹ e Y¹ conjuntamente, Y¹ y B¹ conjuntamente, A² y B¹ conjuntamente, A² y D¹ conjuntamente, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R¹⁸, R^{18A}, R¹⁹, R^{19A}, R²⁰, R^{20A}, R²³, R^{23A}, R²⁴, R^{24A}, R²⁵, R^{25A}, R²⁶, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B},
- 55 R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰ y R^{40A} están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷,
- 60 C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;
- R^{57A} es espiralquilo o heteroespiralquilo;
- R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
- R⁵⁸ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{58A}; R^{58A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R⁵⁹ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{59A}; R^{59A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{60A};

R^{60A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- 5 R⁶¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶²,
- 10 SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;

R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;

R⁶³ es fenilo que esta no condensado o condensado con R^{63A}; R^{63A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- 15 R⁶⁴ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{64A}; R^{64A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{65A};

R^{65A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- 20 R⁶⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, CO(O)R⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷, NHC(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷,
- 25 SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;

R⁶⁷ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

en los que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ y R⁶⁷ están no sustituidos o

- 30 sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁶⁸, OR⁶⁸, SR⁶⁸, S(O)R⁶⁸, SO₂R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, CO(O)R⁶⁸, OC(O)R⁶⁸, OC(O)OR⁶⁸, NH₂, NHR⁶⁸, N(R⁶⁸)₂, NHC(O)R⁶⁸, NR⁶⁸C(O)R⁶⁸, NHS(O)₂R⁶⁸, NR⁶⁸S(O)₂R⁶⁸, NHC(O)OR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)OR⁶⁸, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁸, NHC(O)N(R⁶⁸)₂, NR⁶⁸C(O)NHR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁸, C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁸, C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O),
- 35 CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;

R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;

R⁶⁹ es fenilo que está no condensado o condensado con R^{69A}; R^{69A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷⁰ es heteroarilo que está no condensado o condensado con R^{70A}; R^{70A} es benceno, heteroareno, cicloalcano,

- 40 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{71A};

R^{71A} es benceno, heteroareno, cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁷² es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes

- 45 independientemente seleccionados de R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, CO(O)R⁷³, OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³, NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃,
- 50 CF₂CF₃, CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I;

R⁷³ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo; y

en los que los restos representados por R⁶⁹, R⁷⁰ y R⁷¹ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4

- 55 sustituyentes independientemente seleccionados de NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br e I.

2. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en el que

n es 0;

A¹ es N o C(A²);

- 60 A² es H, F, Br, I o Cl;

B¹ es R¹, OR¹, NHR¹, NHC(O)R¹, F, Br, I o Cl;

D¹ es H, F, Br, I o Cl;

E¹ es H e

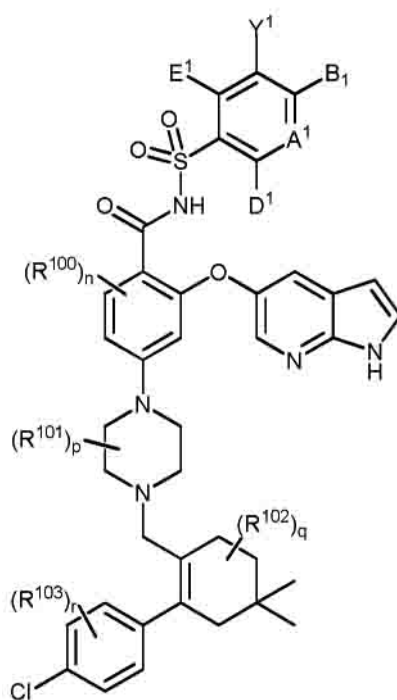
Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷O¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷ o C(O)NH₂; o

- 65 Y¹ y B¹, junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, heteroareno o heterocicloalqueno y

A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente de H;

- R¹ es R⁴ o R⁵;
R⁴ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
R⁵ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹, OR⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, CN, OH, F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
- 5 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
R⁸ es fenilo;
R⁹ es heteroarilo;
R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; cada uno de los cuales está no condensado o condensado con R^{10A};
- 10 R^{10A} es heteroareno;
R¹¹ es alquilo, que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R¹² independientemente seleccionados, OR¹² o CF₃;
R¹² es R¹⁴ o R¹⁶;
R¹⁴ es heteroarilo;
- 15 R¹⁶ es alquilo;
R¹⁷ es R²¹;
R²¹ es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 de R²², F, Cl, Br o I independientemente seleccionados;
R²² es R²⁵;
- 20 R²⁵ es heterocicloalquilo;
Z² es R³⁰;
L¹ es un R³⁷;
R³⁰ es heterocicloalquileno;
R³⁷ es R^{37A};
- 25 R^{37A} es alquileno;
Z³ es R³⁸ o R⁴⁰;
R³⁸ es fenilo;
R⁴⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquenilo;
en los que los restos cíclicos representados por Y¹ y B¹ conjuntamente, R⁴, R⁸, R¹⁰, R²⁵, R³⁰, R³⁸ y R⁴⁰ están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{57A}, R⁵⁷OR⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, OH, CN, (O), F, Cl, Br e I;
R^{57A} es espiroalquilo o espiroheteroalquilo;
R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁶⁰ o R⁶¹;
- 35 R⁵⁸ es fenilo;
R⁶⁰ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁶², OR⁶², N(R⁶²)₂, C(O)OH, CN, F, Cl, Br e I;
R⁶² es R⁶⁵ o R⁶⁶;
- 40 R⁶⁵ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;
R⁶⁶ es alquilo que está no sustituido o sustituido con OR⁶⁷;
R⁶⁷ es alquilo;
en los que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸ y R⁶⁰ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁶⁸, F, Cl, Br e I;
- 45 R⁶⁸ es R⁷¹ o R⁷²;
R⁷¹ es heterocicloalquilo y
R⁷² es alquilo que está no sustituido o sustituido con uno o dos F.

3. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 en el que el compuesto tiene la fórmula (III)



(III),

n , p , r y q son cada uno 0 y R^{100} , R^{101} , R^{102} y R^{103} están cada uno ausentes;

A^1 es N o C(A^2);

5 A^2 es H, F, Br, I o Cl;

B^1 es R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Br, I o Cl;

D^1 es H, F, Br, I o Cl;

E^1 es H e

Y^1 es H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} o C(O) NH_2 ; o

10 Y^1 y B^1 , junto con los átomos a los que están fijados, son benceno, heteroareno o heterocicloalqueno y

A^2 , D^1 y E^1 son cada uno H;

R^1 es R^4 o R^5 ;

R^4 es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R^5 es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes

15 independientemente seleccionados de R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br e I;

R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;

R^8 es fenilo;

R^9 es heteroarilo;

20 R^{10} es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo; cada uno de los cuales está no condensado o condensado con

R^{10A} ;

R^{10A} es heteroareno;

R^{11} es alquilo, que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de

R^{12} , OR^{12} y CF_3 ;

R^{12} es R^{14} o R^{16} ;

25 R^{14} es heteroarilo;

R^{16} es alquilo;

R^{17} es R^{21} ;

R^{21} es alquilo o alquinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{22} , F, Cl, Br e I;

30 R^{22} es R^{25} ;

R^{25} es heterocicloalquilo;

en la que los restos cíclicos representados por Y^1 y B^1 conjuntamente, R^4 , R^8 , R^{10} y R^{25} están independientemente no sustituidos, adicionalmente no sustituidos, sustituidos o adicionalmente sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 o 5

35 sustituyentes independientemente seleccionados de R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , C(O) R^{57} , CO(O) R^{57} , C(O) $N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH, CN, (O), F, Cl, Br e I;

R^{57A} es espiroalquilo o espiroheteroalquilo;

R^{57} es R^{58} , R^{60} o R^{61} ;

R^{58} es fenilo;

R^{60} es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R⁶¹ es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁶², OR⁶², N(R⁶²)₂, C(O)OH, CN, F, Cl, Br e I;

R⁶² es R⁶⁵ o R⁶⁶;

R⁶⁵ es cicloalquilo o heterocicloalquilo;

5 R⁶⁶ es alquilo que está no sustituido o sustituido con OR⁶⁷;

R⁶⁷ es alquilo;

en la que los restos cíclicos representados por R^{57A}, R⁵⁸ y R⁶⁰ están no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 o 3 o 4 sustituyentes independientemente seleccionados de R⁶⁸, F, Cl, Br e I;

R⁶⁸ es R⁷¹ o R⁷²;

10 R⁷¹ es heterocicloalquilo y

R⁷² es alquilo que está no sustituido o sustituido con 1 o 2 F.

4. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que es:

- 15 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 trans-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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-[(4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]benzamida;
- 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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 45 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-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- cis-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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans-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]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 65 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-

- ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 *N*-{[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]sulfonil]benzamida;
 15 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida;
 trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5-([4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida;
N-{[5-bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 *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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[3-cloro-5-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 *N*-{[4-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoksi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 *N*-{[3-cloro-4-[(2-(2-metoxietoksi)etil]sulfonil]fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2-(2-metoxietoksi)etil]sulfonil]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-bromo-6-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-*N*-{[4-[(4-bis(ciclopropilmetil)amino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(morfolin-3-ilmetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-

- nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[5-etinil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-il)-*N*-[4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il]sulfonil]-2-
 5 (1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-
 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 cis-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2*H*-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(4-
 metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-
 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-
 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 15 ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[5-ciano-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 3-{4-[(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-
 iloxi)benzoil]amino}sulfonil]-2-nitrofenoxi]metil]morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-(morfolin-3-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-
 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino)-3-
 25 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-
 il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-
 pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-
 il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[5-ciano-6-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilpiperidin-4-il)oxil]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[5-isopropil-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 35 ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[3-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-
 en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-
 il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 *N*-[5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]amino)-3-
 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il]amino)-3-
 45 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino]-3-
 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(4-
 (diciclopropilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[5-bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-
 il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-
 55 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmorfolin-3-il)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[3-nitro-4-[(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilpiperidin-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[5-ciano-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-
 ilmetil]amino]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[4-[(4-aminotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-
 en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[5-ciano-6-[(4-morfolin-4-

- ilciclohexil)amino]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(3-ciano-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1*S*,3*R*)-3-morfolin-4-ilciclo-pentil]amino}-
 5 3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1*R*,3*S*)-3-morfolin-4-ilciclo-pentil]amino}-
 3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(morfolin-2-ilmetil)amino]-3-
 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1-*cis*-3-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilazetidid-
 15 3-il)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-ilazetidid-3-il)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil}amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-{{(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)-*N*-4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-4-(4-{{(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)-*N*-4-((cis-4-
 25 metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 cis-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-(ciclopropilamino)ciclohexil)amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)ciclohexil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-{{[4-{{(4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-
 35 iloxi)benzoil]amino]sulfonil]-2-nitrofenoxi]metil]-4-fluoropiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(4-(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpiperazin-1-il)ciclohexil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*R*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*R*)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-
 45 il)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-{{(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilpirrolidin-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*S*)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-(2-metoxietil)morfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-{{(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-
 55 il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(trans-4-(fluorometil)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[[1-ciclobutilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(1-(2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-{{(3*S*)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino}-3-

- nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il]amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(3*R*)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(3*S*)-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il]pirrolidin-3-il]metil}amino)fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-[(1-acetilpiperidin-3-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(3*R*)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il]metil]amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidid-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-[(1-acetilpirrolidin-3-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-[(3*R*)-1-acetilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(3-metoksi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1*R*,3*R*)-3-hidroxicicloentil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1*S*,3*S*)-3-hidroxicicloentil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1*S*,3*R*)-3-hidroxicicloentil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1*R*,3*S*)-3-hidroxicicloentil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(3*S*)-2-oxopiperidin-3-il]amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidid-3-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ilazetidid-3-il]metil]amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil]amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo [2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 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]metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2*S*)-4,4-difluoro-1-oxetan-3-il]pirrolidin-2-il]metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(4-tetrahidro-2*H*-piran-4-il]morfolin-3-il]metil]amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-ciclobutilmorfolin-3-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(4-tetrahidrofuran-3-il]morfolin-3-il]metil]amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il]metoksi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-metoxibenil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(3-

- (trifluorometoxi)encil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3-metoxibenzil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-(difluorometoxi)encil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-*N*-{(4-[(4-(acetilamino)ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3*S*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3*S*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3*R*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-ilpirrolidin-3-il]metoxi}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-hidroxiencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3-hidroxiencil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3-(difluorometoxi)encil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(*cis*-3-morfolin-4-ilciclopropil]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-fluoro-1-tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-fluoro-1-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 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-ilpirrolidin-3-il]metil)amino}fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-[(3-
 45 (dimetilamino)propoxi]encil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(4-(2-morfolin-4-iletoksi)encil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(*E*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(*Z*)-4-hidroxi-1-adamantil]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{(4-[(1*S*,4*S*)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino]-3-
 55 nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1*R*,4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(1*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(3-oxociclohexil)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(4-[(3*R*)-1-[2-fluoro-1-
 65 (fluorometil)etil]pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{(6-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-

- 5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-ilpirrolidin-3-il]metil)amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-*N*-((5-cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxil)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-1[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 cis-*N*-((5-cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxil)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-ilpirrolidin-3-il]amino)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((4-[[4-2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-((4-(cianometil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-((4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 ácido (2-[[4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-il]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil]amino]metil]morfolin-4-il]acético;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[5-(metilsulfonil)-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-((4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-((4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil]piperazino-1-carboxilato de etilo;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-((4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-(((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino)-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 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]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[[4-[[1-*tert*-butilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[1-(cianometil)piperidin-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]metoxi]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 45 *N*-[[5-cloro-6-(((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-[[4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-2-nitrofenil]amino]piperazino-1-carboxilato de *tert*-butilo;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)-4-[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-metoxitetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-(((3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[[4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[3-nitro-4-[[3-*R*]-tetrahidrofuran-3-ilamino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[[4-[[1-*tert*-butilpiperidin-4-il]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]-

- 3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metil]amino)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
5 *N*-[(5-cloro-6-[(2*S*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
10 *N*-[(5-cloro-6-[(2*R*)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(5-fluoro-6-[[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
15 *N*-[(5-cloro-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(6-[[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(3*R*)-1-[2-(2-metoxietoksi)etil]pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(3*R*)-1-(*N,N*-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[[1-(oxetan-3-il)azetidil-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
30 *N*-[(5-cloro-6-[[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
35 *N*-[(5-cloro-6-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(3*R*)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[[4-[(3*R*)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il]metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-*N*-[(5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il]metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
45 4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
50 4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoksi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(5-cloro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetoksi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
55 *N*-[(5-cloro-6-[[1-(*N,N*-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il]metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
60 4-{4-[[4'-clorobifenil-2-il]metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-*N*-[(5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il]metoksi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-[(4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-

- iloxi)etoxi]fenil)sulfonil)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({(trans-4-cianociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-ciano-6-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-(3-furilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 *N*-[(5-cloro-6-[(3*R*)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(3*R*)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(1-(1,3-difluoropropan-2-il)-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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 *N*-[(3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[3-ciano-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 *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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[6-[(1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-cloro-6-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-metilpiperazin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({(3-ciclopropilamino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(5-fluoro-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[(1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 *N*-[(3-cloro-4-[(1-(*N,N*-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil]metil}piperidin-1-il)-*N*-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-[(6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-ciano-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(6-[(trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(6-[(cis-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 *N*-[(3-cloro-4-[(trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({(3-ciclopropil(1,3-tiazol-5-il)metil]amino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 *N*-[(3-cloro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(3-cloro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[(4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-[4-({(3-ciclopropil(2,2,2-

- trifluoroetil)amino]propil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[3-ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[[1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[2*S*]-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperidin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperidin-1-il)-*N*-{3-cloro-4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]metil]morfolino-4-carboxilato de metilo;
 20 2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]metil]-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[4-(metilsulfonil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[3-
 25 [ciclobutil(ciclopropil)amino]propil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-il)metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[trans-4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-
 35 azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[[2*S*]-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-[[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{5-cloro-6-[[4-ciclopropil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[4-(ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino)-3-
 45 nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{3-cloro-4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(3-cloro-4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 2-[[2-cloro-4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]fenil]amino]metil]-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 (2*S*)-2-[[3-cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il]oxi]metil]-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
N-[(5-cloro-6-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 2-[[3-cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il]amino]metil]-*N*-etil-*N*-metilmorfolino-4-carboxamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 60 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[1*R*,2*R*,4*R*,5*R*]-5-hidroxi-5-metilbicciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{4-[[4-[[2-
 65 cianoetil(ciclopropil)amino]ciclohexil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-[(5-cloro-6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-

- il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[(1*R*,2*S*,4*R*,5*R*)-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-
 5 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)]piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[(cis-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-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2,2-difluorociclopropil)amino]ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-(2-oxaespiro[3.5]non-7-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 30 *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)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-ciano-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)]piperidin-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 35 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 40 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)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[3-cloro-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)amino]-1-
 45 fluorociclohexil]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-nitro-6-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[3-nitro-4-[(2-oxaespiro[3.5]non-7-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(4-ciano-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)-*N*-{[3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-6-il]sulfonil]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[6-[(trans-4-hidroxi-4-
 55 metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)]piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
N-{[4-[[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]morfolino-4-carboxamida;
 60 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]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[5-cloro-6-[[1-(1,3-thiazol-2-il)]piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[6-[(cis-4-hidroxi-4-
 65 metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-{[4-[(trans-4-hidroxi-4-

metilciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida; o una sal terapéuticamente aceptables de las mismas.

5

5. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que es 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-*N*-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal terapéuticamente aceptable de la misma.

10 6. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, que es 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]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal terapéuticamente aceptable de la misma.

7. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervicouterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una malignidad linfoide con origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielogenousa, cáncer bucal, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un paciente.

20

8. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente y el compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

9. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso como medicamento.

25