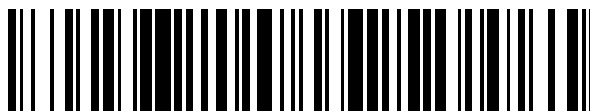


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 374**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12	(2006.01)	C07D 249/04	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01)	C07D 209/32	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 295/125	(2006.01)
C07D 309/14	(2006.01)	C07D 295/14	(2006.01)
C07D 215/20	(2006.01)	C07D 211/96	(2006.01)
C07D 217/16	(2006.01)	C07D 213/64	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 235/26	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2009 PCT/US2009/066790**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065865**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09795606 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2376480**

54 Título: **Derivados de sulfonamidas como agentes inductores de la apoptosis selectivos para bcl-2 para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunitarias**

30 Prioridad:

05.12.2008 US 120275 P
26.05.2009 US 181180 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 588 374 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

Derivados de sulfonamidas como agentes inductores de la apoptosis selectivos para bcl-2 para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunitarias

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben selectivamente la actividad de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2, a las composiciones que contienen los compuestos y a métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

10

Antecedentes de la invención

Las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2 se asocian a varias enfermedades y están en investigación como dianas farmacológicas terapéuticas potenciales. Estas dianas para la terapia de intervención incluyen, por ejemplo, las proteínas de la familia Bcl-2 Bcl-2, Bcl-X_L y Bcl-w. Recientemente, se han notificado inhibidores de las proteínas de la familia Bcl-2 los documentos del mismo solicitante WO 2005/049593, WO 2005/049594 y US 2007/0072860. Aunque esta técnica muestra inhibidores que tiene una alta unión a la proteína diana, la afinidad de unión del compuesto es solo uno de muchos parámetros a considerar. Un objetivo es producir compuestos que se unen preferentemente, es decir, son selectivos, para una proteína por encima otra proteína. Para exponer esta selectividad, es bien sabido que un compuesto no solo presenta una alta afinidad de unión a una proteína particular sino también una afinidad de unión inferior para otro miembro.

15

20

El documento WO 2008/030836 desvela métodos para reducir el número de plaquetas en mamíferos y prevenir o tratar afecciones y enfermedades protrombóticas que se caracterizan un exceso o una activación no deseada de las plaquetas usando inhibidores de los miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

25

El documento US 2007/0027135 A1 desvela compuestos que inhiben la actividad de los miembros de la familia de proteínas antiapoptóticas, composiciones que contiene los compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se producen la expresión de uno o más de uno de un miembro de la familia de proteínas antiapoptóticas.

30

A medida típica de la afinidad de unión de un inhibidor de proteínas antiapoptóticas es el equilibrio entre los procesos de unión y disociación entre la proteína y el inhibidor (K_i). La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo enzima-inhibidor o un complejo de proteína/molécula pequeña, donde la molécula pequeña inhibe la unión de una proteína a otra proteína. Así, un valor grande de K_i indica una baja afinidad de unión y un valor pequeño de K_i indica una alta afinidad de unión.

35

Una medida típica de la actividad celular de un inhibidor de proteínas antiapoptóticas es la concentración que desencadena el 50 % del efecto celular (CE_{50}).

40

En consecuencia, los inventores han descubierto que aunque los compuestos que se muestran en la técnica tienen utilidad para el tratamiento de diversos cánceres y enfermedades inmunitarias, no son selectivos para las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 por encima de las proteínas antiapoptóticas Bcl-X_L y, por tanto, dan lugar a una mayor probabilidad de efectos secundarios caracterizados por la inhibición de proteínas antiapoptóticas Bcl-X_L tales como la trombocitopenia.

45

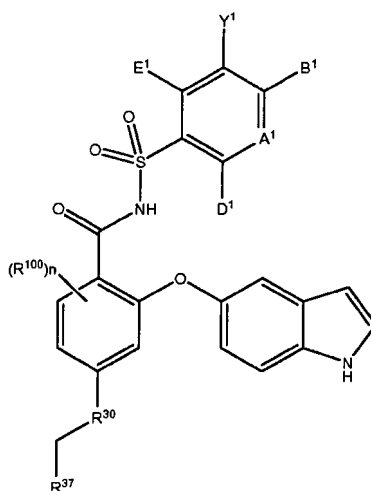
La presente invención comprende, por tanto, una serie de compuestos que muestran propiedades inesperadas con respecto a su selectividad por la unión a, y la inhibición de la actividad de la proteína antiapoptótica Bcl-2 por encima de la proteína antiapoptótica Bcl-X_L significativamente mayores que las de los compuestos que se muestran en los documentos WO 2005/049593, WO 2005/049594 y US 2007/0072860.

50

Sumario de la invención

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, teniendo los compuestos la Fórmula (II)

55



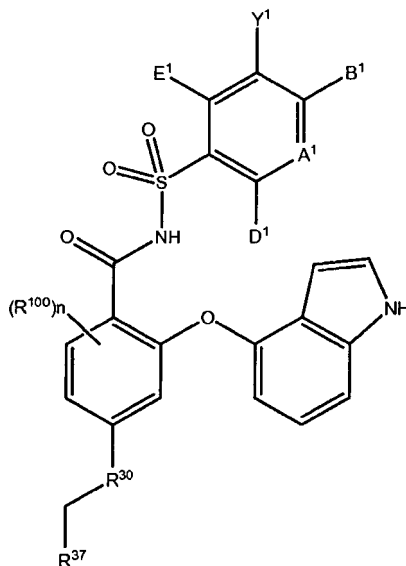
(II),

donde

- 5 R^{100} es como se describe para los sustituyentes en R^{26} ;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 A^1 es N o $C(A^2)$;
 uno o dos o tres o cada uno de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$,
 10 $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ y $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, y los
 restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ y $C(O)OR^{1A}$; y
 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} , 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 $NHSO_2R^{17}$;
 R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
 15 R^{1A} es alquilo C_1 - C_6 , alquenido C_3 - C_6 o alquinilo C_3 - C_6 ;
 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o
 heterocicloalcano;
 R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o
 heterocicloalcano;
 20 R^4 es cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo o heterocicloalquenido, cada uno de que está sin condensar o
 condensado con areno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 heterocicloalqueno;
 R^5 es alquilo, alquenido o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
 sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$,
 25 $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$,
 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), n_3 , CN,
 NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 ,
 F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
 30 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
 R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A} ;
 R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^9 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 35 R^{10} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalquenido C_4 - C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o
 reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos
 restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno,
 heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{11} es alquilo, alquenido o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
 sustituyentes R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 ,
 40 CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
 R^{13} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 45 R^{14} es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es

- cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5 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 sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{20} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A} ; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{22} , OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
- R^{23} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A} ; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R^{24} es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A} ; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{25} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A} ; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R^{30} es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A} ; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- 30 R^{31} y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C_2-C_5 ;
 R^{32} es R^{33} , C(O)R³³ o C(O)OR³³;
- 35 R^{33} es R^{34} o R^{35} ;
- R^{34} es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A} ; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{35} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R^{36} ;
- 40 R^{36} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A} ; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{37} es R^{38} , R^{39} o R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R^{41} , OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- R^{38} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R^{39} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R^{41} es R^{42} , R^{43} , R^{44} o R^{45} ;
- R^{42} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A} ; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{43} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A} ; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R^{45} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{46} es R^{47} , R^{48} o R^{49} ;
- R^{47} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- R⁴⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5 donde los restos representados por R², R³, R⁴, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸ y R⁴⁹ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCH₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 10 R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;
R⁵¹ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B}; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R⁵² es heteroarilo;
R⁵³ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B}; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R⁵⁴ es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 25 R⁵⁵ es alquilo, alqueno, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R⁵⁶;
donde el alquilo, el alqueno, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH₃; y
R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.
- 30 Otra realización de esta invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (III)



(III),

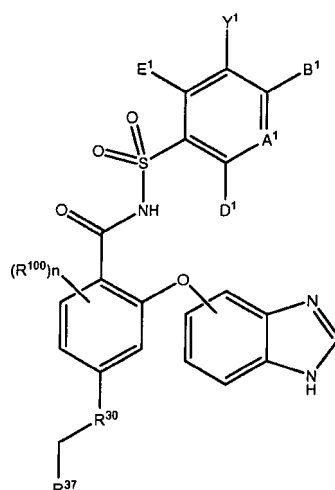
35 donde

- R¹⁰⁰ es como se describe para los sustituyentes en R²⁶;
n es 0, 1, 2 o 3;
A¹ es N o C(A²);
- 40 uno o dos o tres o cada uno de A², B¹, D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre 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, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o y (N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹), y los restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; y

- 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, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ o NHSO₂R¹⁷;
- R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
- R^{1A} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o alquinilo C₃-C₆;
- 5 R² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- 10 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(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)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), n₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 15 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- 20 R es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A};
- R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 30 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- 40 R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- R¹⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 50 R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;
- R²³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A}; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R²⁴ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A}; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁴, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- 65

- R^{31} y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C_2-C_5 ;
 R^{32} es R^{33} , $C(O)R^{33}$ o $C(O)OR^{33}$;
 R^{33} es R^{34} o R^{35} ;
 R^{34} es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A} ; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{35} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R^{36} ;
 R^{36} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A} ; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{37} es R^{38} , R^{39} o R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ o SO_2R^{41} ;
 R^{38} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{39} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{41} es R^{42} , R^{43} , R^{44} o R^{45} ;
 R^{42} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A} ; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{43} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A} ; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{45} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{46} es R^{47} , R^{48} o R^{49} ;
 R^{47} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{49} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
donde los restos representados por R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{34} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{47} , R^{48} y R^{49} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, $S(O)NH_2$, SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{50} es R^{51} , R^{52} , R^{53} o R^{54} ;
 R^{51} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{52} es heteroarilo;
 R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B} ; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{54} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;
donde el alquilo, el alquenilo, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH_3 ; y
 R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.

Otro realización de esta invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, de los mismos, que son como inhibidores selectivos de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (IV)



(IV),

donde

- 5 R^{100} es como se describe para los sustituyentes en R^{26} ;
 n es 0, 1, 2 o 3;
 A^1 es N o $C(A^2)$;
 uno o dos o tres o cada uno de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$,
 10 $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ y $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, y los
 restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ y $C(O)OR^{1A}$, y
 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} , 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 $NHSO_2R^{17}$;
 R es R^2 , R^3 , R o R^5 ;
 15 R^{1A} es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_3 - C_6 o alquinilo C_3 - C_6 ;
 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o
 heterocicloalcano;
 R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o
 heterocicloalcano;
 20 R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o
 condensado con areno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
 heterocicloalqueno;
 R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
 sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$,
 25 $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$,
 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), n_3 , CN,
 NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 ,
 F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
 30 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} .
 R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A} ;
 R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^9 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 35 R^{10} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalquenilo C_4 - C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o
 reemplazados con O, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos
 restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno,
 heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
 sustituyentes R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 ,
 40 CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
 R^{13} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano,
 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 45 R^{14} es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es
 cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁶ es alquilo, alqueno o alquinilo;
- 5 R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- R¹⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalqueno C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con seleccionados independientemente O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²¹ es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 15 R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;
- R²³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A}; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R²⁴ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A}; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R³⁰ es cicloalquilo o cicloalqueno, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- 30 R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C₂-C₅;
- R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³;
- R³³ es R³⁴ o R³⁵;
- 35 R³⁴ es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R³⁶;
- R³⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- R³⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R⁴⁰ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₄-C₈, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- R⁴² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R⁴⁴ es cicloalquilo C₃-C₉ o cicloalqueno C₄-C₇, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁵ es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 60 R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;
- R⁴⁷ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R⁴⁸ es heteroarilo o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o

reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

5 donde los restos representados por R², R³, R⁴, R⁵, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸ y R⁴⁹ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco

10 sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NH₂SO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

15 R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;

R⁵¹ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B}; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵² es heteroarilo;

20 R⁵³ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B}; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵⁴ es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres

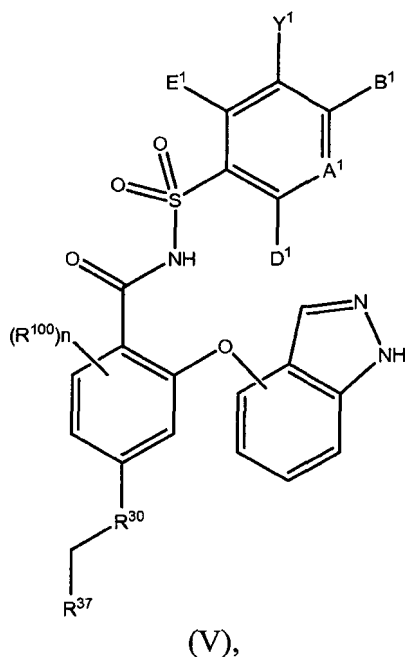
25 sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁵⁵ es alquilo, alqueno, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R⁵⁶;

30 donde el alquilo, el alqueno, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH₃; y

R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con seleccionados independientemente O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.

Otro realización de esta invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de proteínas antiapoptóticas, los compuestos que tienen Fórmula (V)



donde

35 R¹⁰⁰ es como se describe para los sustituyentes en R²⁶;

n es 0, 1, 2 o 3 ;

A¹ es N o C(A²); entre

40 uno o dos o tres o cada uno de A², B¹, D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre 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, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹ y N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, y los restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ y C(O)OR^{1A}; y

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, 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 R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
R^{1A} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o alquinilo C₃-C₆;
- 5 R² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(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)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 15 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- R⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A};
- R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- 30 R¹³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- R¹⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R¹⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 50 R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;
- R²³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A}; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁴ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A}; es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- 60 R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C₂-C₅;
- 65 R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³;

- R³³ es R³⁴ o R³⁵;
 R³⁴ es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R³⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R³⁶;
 5 R³⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
 R³⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 10 R³⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁰ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₈, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 15 R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
 R⁴² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 20 R⁴⁴ es cicloalquilo C₃-C₉ o cicloalquenilo C₄-C₇, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 25 R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;
 30 R⁴⁷ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁸ es heteroarilo o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 35 donde los restos representados por R², R³, R⁴, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸ y R⁴⁹ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NH₂, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;
 45 R⁵¹ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B}; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵² es heteroarilo;
 R⁵³ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B}; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 50 R⁵⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OCH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 55 R⁵⁵ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R⁵⁶;
 donde el alquilo, el alquenilo, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH₃; y
 R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.
 60

Otro realización se refiere a compuestos de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), o Fórmula (V) donde A¹ es C(A²); y A² es H.

- 65 Otro realización se refiere a compuestos de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) o Fórmula (V) donde A¹ es C(A²); A² es H; y B¹ es NHR¹.

Otro realización se refiere a compuestos de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) o Fórmula (V) donde A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es NHR^1 ; y D^1 es H.

5 Otro realización se refiere a compuestos de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) o Fórmula (V) donde A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es NHR^1 ; D^1 es H; y E^1 es H.

Otro realización se refiere a compuestos de Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), o Fórmula (V) donde A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; y Y^1 es NO_2 .

10 Otra realización se refiere a una composición para tratar el cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de la médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, las neoplasias con origen en los linfocitos T o las células B, el melanoma, la leucemia mielóide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo, comprendiendo dicha
15 composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

20 Otra realización se refiere a un compuesto de la invención o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, las neoplasias con origen en los linfocitos T o las células B, el melanoma, la leucemia mielóide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo.

25 Descripción detallada de la invención

Se representan restos variable en el presente documento mediante identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden realizarse específicamente.

30 Se pretende que se entienda que las valencias adecuadas se mantienen para todos los restos y combinaciones de los mismos, que los restos monovalentes que tiene más de un átomo se extraen de izquierda a derecha y están unidos a través de sus extremos izquierdos y que los restos divalentes también se dibujan de izquierda a derecho.

35 Se pretende que se entienda que una realización específica de un resto variable en el presente documento puede ser el mismo o diferente que de otra realización específica que tiene el mismo identificador.

40 El término "alqueno" como se usa en el presente documento, 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. La expresión "alqueno C_x-C_y " significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que contiene de x a y átomos de carbono. La expresión "alqueno C_3-C_6 " significa un grupo alqueno que contiene 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, buta-2,3-dieno, eteno, 2-propeno, 2-metil-2-propeno, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

45 El término "alqueno" significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. La expresión "alqueno C_x-C_y " significa un grupo divalente obtenido a partir 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. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, $-CH=CH-$ y $-CH_2CH=CH-$.

50 El término "alqueno" como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alqueno C_x-C_y " significa un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "alqueno C_1-C_6 " significa un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *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.

60 El término "alqueno" significa un grupo divalente obtenido a partir de una cadena de hidrocarburo saturado, lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono. La expresión "alqueno C_x-C_y " significa un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "alqueno C_2-C_6 " significa un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

65

El término "alquinilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo hidrocarburo de cadena a lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. La expresión "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

5 de 3 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo.

El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, significa un radical divalente obtenido a partir de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos

10 un triple enlace carbono-carbono.

El término "arilo" como se usa en el presente documento, significa fenilo.

La expresión "resto cíclico", como se usa en el presente documento, significa benceno, fenilo, fenileno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalquileno, cicloalqueno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquino, cicloalquinilo, cicloalquinileno, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquenilo y espiroalquilo.

15

El término "cicloalquileno" o cicloalquilo" o "cicloalcano" como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o unido por puentes. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillo carbocíclico que contiene de tres a diez átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Ejemplos de sistemas de anillo monocíclico incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El anillo monocíclico puede contener uno o dos puentes alquileno, que cada uno consiste de uno, dos, o tres átomos de carbono, que cada uno enlaza dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. Ejemplos representativos

20 de tales sistemas de anillo de cicloalquilo puenteados incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]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 unido por puentes puede unirse al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillo.

30

El término "cicloalquenileno", o "cicloalquenilo" o "cicloalqueno" como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico o unido por puentes. El cicloalquenilo monocíclico tiene de cuatro a diez átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillo de cuatro miembros tiene un doble enlace, los sistemas de anillo de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, los sistemas de anillo de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces y los anillos de nueve o diez miembros tienen uno, dos, tres o cuatro dobles enlaces. Ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El anillo cicloalquenilo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileno, que cada uno consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, que cada uno enlaza dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. Ejemplos representativos de los grupos

35 cicloalquenilo puenteados, pero no se limitan a, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidropentaleno. El cicloalquenilo monocíclico y puenteados puede unirse al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas de anillo.

40

El término "cicloalquino", o "cicloalquinilo", o "cicloalquinileno", como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillo de hidrocarburo unido por puentes monocíclico. El cicloalquinilo monocíclico tiene ocho o más átomos de carbono, cero heteroátomos y uno o más triples enlaces. El anillo cicloalquinilo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileno, que cada uno consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, que cada uno enlaza dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. El cicloalquinilo monocíclico y unido por puentes puede unirse al resto molecular precursor a través de cualquier átomo sustituible dentro de los sistemas de anillo.

45

El término "heteroareno", o "heteroarilo", o "heteroarileno", como se usa en el presente documento, significa un anillo aromático de cinco miembros o seis miembros que tiene al menos un átomo de carbono y uno o más de uno de átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre seleccionados independientemente. Los heteroarenos de esta invención se conectan a través de cualquier átomo adyacente en el anillo, con la condición de que se mantiene las valencias propias. Ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo (que incluye, pero no se limita al mismo, furano-2-il), imidazolilo (que incluye, pero no se limita al mismo, 1H-imidazol-1-ilo), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo (por ejemplo piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo (que incluye, pero no se limita al mismo, tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazolilo y triazinilo.

50

El término "heterocicloalcano", o "heterocicloalquilo", o "heterocicloalquileno", como se usa en el presente documento, significa un anillo monocíclico o unido por puentes de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ochos miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S y cero dobles enlaces. El heterocicloalcano monocíclico y unido por puentes se conecta al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterociclo pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de

65

5 nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Ejemplos representativos de grupos heterocicloalcano incluyen, pero no se limitan a, 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 3-azabicyclo[3.2.2]nonano, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, oxetanilo, piperazinilo, imidazolidinilo, azetidina, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, ditiolanilo, ditanilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxadiazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolidinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tritanilo y tritiano.

10 El término "heterocicloalqueno", o "heterocicloalquenilo", o "heterocicloalquenileno", como se usa en el presente documento, significa un anillo monocíclico o unido por puentes de tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S y uno o más dobles enlaces. El heterocicloalqueno monocíclico y unido por puentes se conecta al resto molecular precursor a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterociclos pueden oxidarse opcionalmente y los átomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. Ejemplos representativos de grupos heterocicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, imidazolinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, piranilo, pirazolinilo, pirrolinilo, tiadiazolinilo, tiazolinilo y tiopiranilo.

20 El término "fenileno", como se usa en el presente documento, significa un radical divalente formado por la retirada de un átomo de hidrógeno a partir de fenilo.

25 El término "espiroalquilo", como se usa en el presente documento, significa alquileo, los dos extremos se unen 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.

El término "espiroheteroalquilo", como se usa en el presente documento, significa espiroalquilo que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.

30 El término "espiroheteroalquenilo", como se usa en el presente documento, significa espiroalquenilo que tiene uno o dos restos CH₂ reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N y también significa espiroalquenilo que tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH reemplazados con N.

35 El término "espirociclo", como se usa en el presente documento, significa dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalcano, heterocicloalcano, cicloalqueno o heterocicloalqueno.

40 La expresión "espiroalquilo C₂-C₅", como se usa en el presente documento, significa espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄ y espiroalquilo C₅.

45 La expresión "espiroalquilo C₂", como se usa en el presente documento, significa et-1,2-ileno, ambos finales del que se reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

La expresión "espiroalquilo C₃", como se usa en el presente documento, significa prop-1,3-ileno, ambos finales del que se reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

50 La expresión "espiroalquilo C₄", como se usa en el presente documento, significa but-1,4-ileno, ambos finales del que se reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

La expresión "espiroalquilo C₅", como se usa en el presente documento, significa pent-1,5-ileno, ambos finales del que se reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

55 La expresión "espiroalquilo C₆", como se usa en el presente documento, significa hex-1,6-ileno, ambos finales del que se reemplazan los átomos de hidrógeno del mismo resto CH₂.

60 La expresión "grupo protector NH", como se usa en el presente documento, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, *tert*-amiloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencil-oxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofenilitio, metanosulfonilo, para-toluensulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno,

difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo y trifenilsililo.

La expresión "grupo protector C(O)OH", como se usa en el presente documento, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetil-propilo, 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-(trimetilsililo)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsililo)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*-butilmetoxifenilsililo.

La expresión "grupo protector OH o SH", como se usa en el presente documento, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsililo)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, alililoxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftililoxicarbonilo, 8-quinilililoxicarbonilo, 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-(trimetilsililo)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y *terc*-butilmetoxifenilsililo.

Compuestos

Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno la configuración E o Z, donde el término "E" representa sustituyentes de orden mayor en los lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden mayor en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno como se determinó por las Reglas de Prioridad de Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros de "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como de configuración *cis* o *trans*. Además, la invención contempla los diversos isómeros y las mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un sistema de anillo de adamantano. Se designan dos sustituyentes alrededor de un solo anillo dentro de un sistema de anillo de adamantano como de la configuración relativa Z o E. Por ejemplo, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel, y S.H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Los compuestos de esta invención contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en la que los términos "R" y "S" son como se definen por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son *racémicos* en los átomos de carbono. Los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la presente configuración en la cantidad más alta, preferentemente un exceso de aproximadamente el 85 %-90 %, más preferentemente un exceso de aproximadamente el 95 %-99 %, y aún más preferentemente un exceso mayor de aproximadamente el 99 %. Por consiguiente, esta invención incluye mezclas *racémicas*, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Los compuestos de esta invención que contienen restos NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener unidos a los mismos restos de formación de profármacos. Los restos de formación de profármacos se retiran por procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen el hidroxilo liberado, amino o ácido carboxílico *in vivo*. Los profármacos son útiles para el ajuste de tales propiedades de los compuestos como solubilidad y/o hidrofobicidad, absorción en el tracto gastrointestinal, biodisponibilidad, penetración en el tejido y velocidad de eliminación.

Compuestos enriquecidos o marcados isotópicamente

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de marcado isotópicamente o enriquecido que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más abundantemente encontrado en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radioactivos o no radioactivos. Los isótopos de átomos, tales como, hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

En otra realización, los compuestos etiquetados isotópicamente contienen isótopos deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos etiquetados isotópicamente de esta invención pueden prepararse por los métodos generales bien conocidos por las personas que tienen experiencia ordinaria en la materia. Tales compuestos etiquetados isotópicamente pueden prepararse convenientemente llevando a cabo los procesos divulgados en los Ejemplos divulgados en el presente documento y en los Esquemas por sustitución de un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no etiquetado. En algunos casos, los compuestos pueden tratarse con reactivos etiquetados isotópicamente para intercambiar un átomo normal con su isótopo, por ejemplo, puede intercambiarse hidrógeno por deuterio por la acción de un ácido deutérico, tal como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, se divulgan proedimientos relevantes e intermedios, por ejemplo, en Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); PCT publications WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de Estados Unidos n.º 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416 y 20090082471.

Los compuestos etiquetados isotópicamente de la invención pueden usarse como patrones para determinar la eficacia de inhibidores de Bcl-2 en ensayos de unión. Los isótopos que contienen compuestos 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 ruta metabólica del compuesto precursor no etiquetado isotópicamente (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros, efectivos, o bien porque el compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o bien porque los metabolitos producidos a partir del compuesto precursor llegan a ser tóxicos o cancerígenos (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

Además, los isótopos no radioactivos que contienen fármacos, tales como fármacos deuterados llamados "fármacos pesados", pueden usarse para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-2. El aumento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se llama enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de 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, a aproximadamente 100 % mol. El reemplazo de hasta aproximadamente el 15 % del átomo normal con un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un periodo de días a semanas en mamíferos, que incluyen roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. Nueva York Acad. Sci* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). El reemplazo agudo tan alto como el 15 %-23 % en fluidos humanos con deuterio se encontró que no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

El etiquetado de isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas, tales como, el pKa y la solubilidad lipídica. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Mientras que algunas de las propiedades físicas de una molécula etiquetada isotópicamente estable son diferentes de los de la una no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implica la 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 en un sitio del metabolismo o transformación enzimática será lenta en dichas reacciones, que potencialmente alteraran el perfil farmacocinético o la relación de eficacia al compuesto no isotópico.

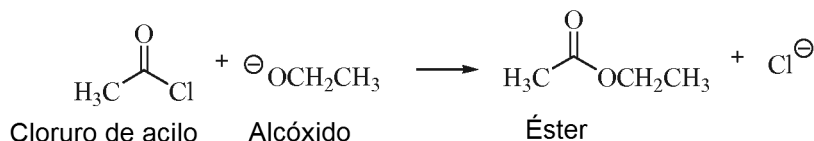
Amidas, Ésteres y Profármacos

Los profármacos son derivados de un fármaco activo diseñados para mejorar alguna propiedad física o biológica identificada, no deseable. Las propiedades físicas son usualmente solubilidad (demasiado o no lo suficiente como solubilidad de lípido o acuosa) o estabilidad relacionada, mientras que las propiedades biológicas problemáticas incluyen el metabolismo demasiado rápido o la pobre biodisponibilidad que a su vez puede relacionarse con una propiedad fisicoquímica.

Los profármacos se preparan usualmente por: a) formación de éster, hemi ésteres, ésteres de carbonato, ésteres de nitrato, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich y enaminas del fármaco activo, b) funcionalización del fármaco con azo, glicósido, péptido y grupos funcionales éter, c) uso de polímeros, sales, complejos, fosforamidas, acetales, hemiacetales y formas cetales del fármaco. Por ejemplo, véase Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, Nueva York (1988), pág. 97-118,

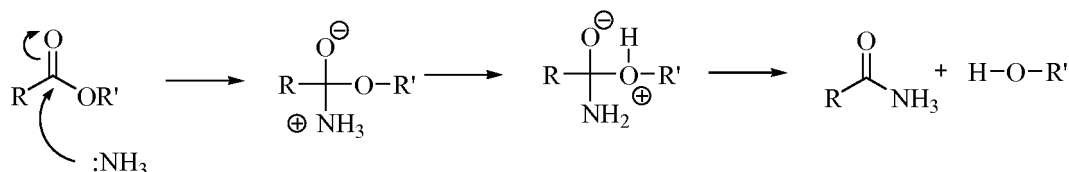
Los ésteres pueden prepararse a partir de sustratos de fórmula (I) que contienen ya sea un grupo hidroxilo o un grupo carboxi por métodos generales conocidos para las personas expertas en la materia. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones reemplazando uno de los heteroátomos por otro átomo por ejemplo:

Esquema 1



- 5 Las amidas pueden prepararse a partir de los sustratos de fórmula (I) que contienen ya sea un grupo amino o un grupo carboxi de forma similar. También puede hacerse reaccionar a los ésteres con aminas o amoniaco a partir de amidas.

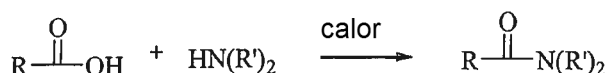
Esquema 2



10

Otro modo de fabricar amidas a partir de compuestos de fórmula (I) es calentar ácidos carboxílicos y aminas juntos.

Esquema 3



15

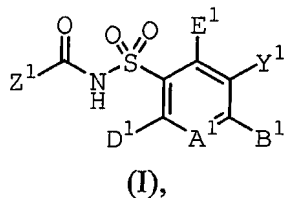
En los Esquemas 2 y 3 anteriores, R y R' son independientemente sustratos de fórmula (I), alquilo o hidrógeno.

- 20 Los grupos adecuados para A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ y Z¹ en compuestos de Fórmula (I) se seleccionan independientemente. Las realizaciones descritas de la presente divulgación pueden combinarse. Tal combinación está contemplada y dentro del alcance de la divulgación.

- 25 Por ejemplo, está contemplado que las realizaciones para cualquiera de A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ y Z¹ pueden combinarse con realizaciones definidas para cualquier otro de A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹ y Z¹.

Se divulgan en el presente documento compuestos o sales terapéuticamente aceptable de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de uno o más de un miembro de la familia de las proteínas antiapoptóticas, los compuestos que tienen la fórmula (I)

30



donde

- 35 A¹ es N o C(A²);
 uno o dos o tres o cada uno de A², B¹, D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre 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, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, y los restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; y
 40 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, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ o NHSO₂R¹⁷;
 B¹ y Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son imidazol o triazol; y uno o dos o cada uno de A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente 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, NHC(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, N(CH₃)C(O)N(CH₃)R¹, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂,
 45 NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, y los restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl,

- Br, I, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};
R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
R^{1A} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o alquinilo C₃-C₆;
R² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o
5 heterocicloalcano;
R³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o
heterocicloalcano;
R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o
condensado con areno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
10 heterocicloalqueno;
R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
sustituyentes R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷,
NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷,
15 NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), n₃, CN,
NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃,
F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};
R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, que cada uno tiene un resto CH₂ sin reemplazar o
20 reemplazado con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
R⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A};
R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano,
25 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o
reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos
restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno,
heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
30 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃,
CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
R¹³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano,
35 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es
cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o
condensado con areno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
40 heterocicloalqueno;
R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
R¹⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano,
cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
45 R¹⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano,
cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o
reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos
restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno,
50 heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃,
CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;
55 R²³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A}; R^{23A} es cicloalcano,
cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²⁴ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A}; R^{24A} es cicloalcano,
cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o
60 reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos
restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno,
heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
Z¹ es R²⁶ o R²⁷, cada uno de los cuales está sustituido con R²⁸, R²⁹ o R³⁰, cada uno de los cuales está sustituido con
F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
65 R²⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno o heteroareno;
R²⁷ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno o heteroareno;

- R²⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{28A}; R^{28A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno
- R²⁹ es heteroarilo o R^{29A}, R es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A}, R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³¹ and R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiralquilo C₂-C₅;
- R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³;
- R³³ es R³⁴ o R³⁵;
- R³⁴ es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R³⁶;
- R³⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- R³⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁰ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₈, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- R⁴² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁴ es cicloalquilo C₃-C₉ o cicloalquenilo C₄-C₇, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;
- R⁴⁷ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁸ es heteroarilo o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- donde los restos representados por R²⁶ y R²⁷ están además sustituidos con uno o dos o tres de R^{50A} OR^{50A}, SR^{50A}, S(O)R^{50A}, SO₂R^{50A} o NHR^{50A}; R^{50A} es R^{51A} R^{52A} R^{53A} o R^{54A} seleccionados independientemente;
- R^{51A} es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{51AA}, donde R^{51AA} es cicloalcano, cicloalqueno o heterocicloalcano heterocicloalqueno, R^{52A} es heteroarilo;
- R^{53A} es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆; que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con seleccionados independientemente O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53AA}, donde R^{53AA} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{54A} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes de R^{55AA} OR^{55AA}, SR^{55AA}, S(O)R^{55AA}, SO₂R^{55AA}, NHR^{55AA}, N(R^{55AA})₂, C(O)R^{55AA}, C(O)NH₂, C(O)NHR^{55AA}, NHC(O)R^{55AA}, NH₂SO₂R^{55AA}, NHC(O)OR^{55AA}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{55AA}, SO₂N(R^{55AA})₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR^{55AA}, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R^{55AA} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo o heteroarilo, o R^{56A};
- R^{56A} es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N;
- donde los restos representados por R² R³ R⁴ R⁶ R^{6C} R⁸ R^{8A} R⁹ R¹⁰ R¹³ R¹⁴ R¹⁵ R¹⁸ R¹⁹ R²⁰ R²³ R²⁴ R²⁵ R²⁶ R²⁷ R²⁸ R²⁹ R³⁰ R³⁴ R³⁶ R³⁸ R³⁹ R⁴⁰ R⁴² R⁴³ R⁴⁴ R⁴⁷ R⁴⁸, y R⁴⁹ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂,

C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;

5 R⁵¹ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B}; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵² es heteroarilo;

R⁵³ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B}; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10 R⁵⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

15 R⁵⁵ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R⁵⁶; y

donde el alquilo, el alquenilo, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH₃; y

R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.

20

Se divulgan en el presente documento compuestos de Fórmula (I), donde

donde A¹ es N o C(A²);

25 uno o dos o tres o cada uno de A², B¹, D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre 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, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, y los restantes se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; y

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, 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

B¹ y Y¹, junto con los átomos a los que están unidos, son imidazol o triazol; y

uno o dos o cada uno de A², D¹ y E¹ se seleccionan independientemente entre 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, NHC(O)OR¹, NHC(O)NHR¹, N(CH₃)C(O)N(CH₃)R¹, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NHSO₂NHR¹ o N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, y los restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, I, CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

35

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆ o alquinilo C₃-C₆;

R² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;

40 R³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;

R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

45 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(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, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

50 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R^{6A} y R^{6B} se seleccionan independientemente entre alquilo o, junto con el N al que están unidos, R^{6C};

R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, que cada uno tiene un resto CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;

55

R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;

R⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A};

R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

60 R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

65 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

- R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- R¹⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;
- R²³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A}; R es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁴ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A}; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- Z¹ es R²⁶ o R²⁷, cada uno de los cuales está sustituido con R²⁸, R²⁹ o R³⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- R²⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno o heteroareno;
- R²⁷ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno o heteroareno;
- R²⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{28A}; R^{28A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁹ es heteroarilo o R^{29A}; R^{29A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C₂-C₅;
- R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³;
- R³³ es R³⁴ o R³⁵;
- R³⁴ es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R³⁶;
- R³⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- R³⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁰ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₈, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- R⁴² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁴⁴ es cicloalquilo C₃-C₉ o cicloalquenilo C₄-C₇, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos

- restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{45} es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 5 R^{46} es R^{47} , R^{48} o R^{49} ;
- R^{47} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 R^{49} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalqueno C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 donde los restos representados por R^{26} y R^{27} están además sustituidos con OR^{50A} ;
- R^{50A} es R^{51A} ;
- R^{51A} es fenilo que se condensa con heteroareno;
- 20 donde los restos representados por R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{34} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{47} , R^{48} y R^{49} están are independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH, (O), CN, N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 25 R^{50} es R^{51} , R^{52} , R^{53} o R^{54} ;
- R^{51} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{52} es heteroarilo;
- R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalqueno C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B} ; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R^{54} es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 35 R^{55} es alquilo, alqueno, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ; y
- donde el alquilo, el alqueno, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH_3 ; y
- R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalqueno C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con seleccionados independientemente O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.
- 40

También se divulgan en el presente documento las siguientes realizaciones de compuestos de Fórmula (I).

- En una realización de Fórmula (I), A^1 es N o $C(A^2)$;
- 45 uno o dos o tres o cada uno de A^2 , B^1 , D y E se seleccionan independientemente entre R, OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, o $C(O)NHR^1$ y los restantes se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, o I;
- Y^1 es H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ o $C(O)NH_2$;
- R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
- R^2 es fenilo;
- 50 R^3 es heteroarilo;
- R^4 es cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano; R^5 es alquilo, o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH, CN, CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R^6 es espiroalquilo C_2-C_5 ;
- 55 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con R^{8A} ;
- R^{8A} es heterocicloalcano;
- R^9 es heteroarilo;
- R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N;
- 60 R^{11} es alquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OR^{12} , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R^{12} es R^{16} ;
- R^{16} es alquilo;
- 65 R^{17} es R^{19} o R^{21} ;
- R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{21} es alquilino;
 Z^1 es R^{26} , cada uno de los cuales está sustituido con R^{30} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} , o $CH(R^{31})(R^{37})$; R^{26} es fenilo;
- 5 R^{30} es cicloalquilo, que cada uno tiene dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con NH;
 R^{31} y R^{37A} son independientemente alquilo;
 R^{37} es R^{38} , R^{39} o R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, NHR^{41} , o R^{41} ;
 R^{38} es fenilo;
 R^{39} es heteroarilo;
- 10 R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalqueno C_4-C_8 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente;
 R^{41} es R^{42} , R^{43} , o R^{44} ;
 R^{42} es fenilo;
 R^{43} es heteroarilo;
- 15 R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalqueno C_4-C_7 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con R^{44A} , R^{44A} es cicloalcano;
donde el resto representado por R^{26} está además sustituido con uno o dos o tres de R^{50A} , OR^{50A} , SR^{50A} , $S(O)R^{50A}$, SO_2R^{50A} o NHR^{50A} seleccionados independientemente;
- 20 R^{50A} es R^{51A} , R^{52A} o R^{54A} ;
 R^{51A} es fenilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{51AA} ; donde R^{51AA} es heterocicloalcano;
 R^{52A} es heteroarilo;
 R^{54A} es alquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres de R^{55AA} seleccionados independientemente, o
- 25 OR^{55AA} ;
 R^{55AA} es fenilo;
donde los restos representados por R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{34} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , R^{40} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{47} , R^{48} , y R^{49} están independientemente sin sustituir, adicionalmente sin sustituir, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco seleccionados independientemente R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , SO_2NH_2 , OH, (O), CN, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br o I sustituyentes; R^{50} es R^{51} , R^{52} , o R^{54} ;
- 30 R^{51} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es heterocicloalcano;
 R^{52} es heteroarilo;
- 35 R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con seleccionados independientemente O, y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N;
 R^{54} es alquilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR^{55} , $N(R^{55})_2$, OH, CN, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente; y
 R^{55} es alquilo o fenilo;
- 40 donde el alquilo está sin sustituir o sustituido con OCH₃; y
 R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con NH seleccionado independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.
En una realización de Fórmula (I), A^1 es N. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es C(A²). En otra realización de Fórmula (I), A^1 es C(A²), y A^2 es H.
- 45 En una realización de Fórmula (I), B^1 es R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, o $C(O)NHR^1$. En otra realización de Fórmula (I), B^1 es NHR^1 . En otra realización de Fórmula (I), B^1 es NHR^1 , y A^1 es C(A²), y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (I), B^1 es OR^1 . En otra realización de Fórmula (I), B^1 es OR^1 , y A^1 es C(A²), y A^2 es H.
- 50 En una realización de Fórmula (I), D^1 y E^1 son H. En otra realización de Fórmula (I), B^1 es NHR^1 , y A^1 es C(A²), A^2 es H, y D^1 y E^1 son H. En otra realización de Fórmula (I), B^1 es OR^1 , y A^1 es C(A²), A^2 es H, y D^1 y E^1 son H.
- 55 En una realización de Fórmula (I), Y^1 es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ o $C(O)NH_2$. En otra realización de Fórmula (I), Y^1 es NO₂. En otra realización de Fórmula (I), Y^1 es Cl. En otra realización de Fórmula (I), B^1 es NHR^1 , y A^1 es C(A²), A^2 es H, D^1 y E^1 son H, y Y^1 es NO₂. En otra realización de Fórmula (I), B^1 es OR^1 , y A^1 es C(A²), A^2 es H, D^1 y E^1 son H, y Y^1 es Cl.
- 60 En una realización de Fórmula (I), R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 . En otra realización de Fórmula (I), R^1 es R^2 y R^2 es fenilo.
- 65 En una realización de Fórmula (I), R^1 es R^3 y R^3 es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (I), R^3 es triazolilo.
- En una realización de Fórmula (I), R^1 es R^4 . En otra realización de Fórmula (I), R^1 es R^4 y R^4 es cicloalquilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es R^4 , y R^4 es ciclohexilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es R^4 y R^4 es 8-azabicyclo[3.2.1]octano, azetidino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrotiofenilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es R^4 , y R^4 es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es R^4 y R^4 es tetrahidropiridazinilo.

- 5 En una realización de Fórmula (I), R¹ es R⁵. En otra realización de Fórmula (I), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo o alquinilo. En otra realización de Fórmula (I), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (I), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, N(R⁷)₂, OH, CN, CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (I), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con R⁷.
- 10 En una realización de Fórmula (I), R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R⁸, y R⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con R^{8A}, y R^{8A} es heterocicloalcano. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R⁸ y R⁸ es fenilo que está sin condensar. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R⁹ y R⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R⁹, y R⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R⁹ y R⁹ es piridinilo, tiazolilo, imidazolilo y 1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es C₆ o C₁₀-cicloalquilo. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es ciclohexilo o adamantanilo. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, piranilo, piridin-1(H)-ilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopiranilo, dioxanilo o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopiranilo, dioxanilo o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir o sustituido. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sustituido. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OR¹², F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (I), R⁷ es R¹¹, R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹², R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo.
- 15
- 20
- 25 En una realización de Fórmula (I), R¹⁷ es R¹⁹ o R²¹. En otra realización de Fórmula (I), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (I), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (I), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es alquinilo. En otra realización de Fórmula (I), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es etinilo.
- 30 Otra realización más se refiere a compuestos que tienen Fórmula I que son
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida; benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
35 2-(benciloxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(2-feniletotoxi)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(feniltio)benzamida;
40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(feniltio)-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)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-(feniltio)benzamida;
45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(fenilsulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(fenilsulfonil)benzamida;
50 2-bencil-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
2-bencil-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
2-bencil-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(2-feniletito)benzamida;
2-(bencilamino)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
60 2-anilino-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
2-anilino-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxi-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
65 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-fenoxibenzamida;

- 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidă;
 5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-((4-((1-met-ilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidă;
 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-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)benzamidă;
 10 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-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-il)metil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-il)metil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamidă;
 15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidă;
 20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(2,4-dioxo-3-azabicyclo(3,2,0)hept-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidin-1-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidă;
 25 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((2-(2-piperidin-1-il)etoxi)fenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)carbonil)-4-metoxifenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-naftiloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamidă;
 30 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-naftiloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(2-naftiloxi)benzamidă;
 35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-naftiloxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-(trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-7-iloxi)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi)benzamidă;
 40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamidă;
 45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-5-iloxi)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;
 50 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamidă;
 55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-6-iloxi)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-7-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(isoquinolin-7-iloxi)benzamidă;
 60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidă;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;
 65 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidă;

- 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
- 5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
- 15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metoxifenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-metilfenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 25 N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonyl)-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 2-(H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 30 4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 35 4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 40 N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonyl)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(fenoximetil)benzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(piridin-3-iloxi)benzamida;
- 50 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-iloxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)pro-pil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(piridin-4-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(piridin-3-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-(piridin-4-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
- 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
- 65 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-

- fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 5 fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 10 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(isopropil(metil)amino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
 20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
 30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 40 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
 45 5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-1,1'-bifenil-2-carboxamida;
 5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-1,1'-bifenil-2-carboxamida;
 50 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 55 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
 60 4-(4-((4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
 65 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)

- fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida;
 5 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 10 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 15 ((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 20 4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidamida;
 25 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 30 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluor-ooetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidamida;
 35 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 40 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 45 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il-propil)amino)fenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 50 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 55 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 60 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamidamida;
 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-fenoxibenzamidamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(dimetilamino)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxi-benzamidamida;
 65 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxi-

- 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-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)butil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 5 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 10 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tien-2-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(2-naftiloxi)benzamida;
 25 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((2-(piridin-4-ilet)amino)fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida;
 30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-W((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((4-metil-piperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 40 4-(4-(1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-mtro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;
 N-((4-((4-aminotetrahidro-2H-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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl)benzamida;
 trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[4-morfolin-4-ilciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[2-metoxietil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;
 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[3S)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[3R)-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl]benzamida;
 55 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil] sulfonyl)benzamida;
 60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonyl)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 65 N-[[4-[[3S,4R)-1-bencil-3-hidroxi-piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

N-[[4-[[[4-(aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[1-(2-met-oxietil) piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-metil-piperazin-1-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(2-hidroxi)etil]piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-(2-met-oxietil) piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-hidroxi)propil]piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-[4-[[4'-cloro-3-[3-(dimetilamino)propil]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-hidroxi)propil]piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-[4-[[4'-cloro-4-morfolin-4-il-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 20 4-[4-[[4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-morfolin-4-il]ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 30 4-[4-[[4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-[4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dietilamino)tetrahydro-2H-piran-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 35 N-[[4-[[2-(aminociclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-[4-[[4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-ynil]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[2-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 45 4-(4-[[4'-cloro-4-(2-hidroxi)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(ciclopropil)metil]piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-metil-piperazin-1-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida;
 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-[4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-metilpiperazin-1-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 55 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[4-metil-piperazin-1-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida;
 60 4-(4-[[4'-cloro-4-(2-hidroxi)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[3-(3-oxo-piperazin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[3-(3-oxo-piperazin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)benzamida;
15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[4-(2-hidroxi)etil]piperazin-1-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
25 4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
N-({4-[[4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-hidroxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
N-({4-[[1-aminociclohexil]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil]amino}fenil}sulfonil)benzamida;
4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
60 4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
65 4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;

- 4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil}sulfonil)benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-metil-oxetan-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(4-metoxi-ciclohexil) amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil) amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-(2-oxo-piperidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-piridin-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(morfolin-4-il-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-(3-oxo-piperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
 35 4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil] amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil} sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-(3-oxo-piperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil}sulfonil)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{{4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-metil-oxetan-3-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-oxido-tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletal)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[[2-(2-met-oxietoxi)etil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[[3-(metil-sulfonil)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[3-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletal)fenil}sulfonil)benzamida;
15 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-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[2-(2-met-oxietoxi)etil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[1,1-dioxidotetrahidro-2H-ti-opiran-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[2,2-difluoroetil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-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)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[tetrahidro-2H-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-({4-[[4,4-difluorociclohexil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-
(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
35 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil}fenil}sulfonil)benzamida;
40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[[2-metoxietil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[4-met-oxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[4-met-oxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletal)fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[2-metoxietil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[[3-(metil-sulfonil)propoxil]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[3-metoxipropil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[[3-metoxipropil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[2-cianoetil]amino]-3-nitrophenil}sulfonil)-2-(1H-indol-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-nitrophenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[3-(3R)-4-hidroxi-1-ada-mantil]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[Cis-4-hidroxi-1-ada-mantil]metil]amino)-

- 3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoro propil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoro propil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 5 N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil] amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-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-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
 N-({5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 15 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il}sulfonil)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino] carbonil}fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi) piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-(metil-sulfonil) piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 30 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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-(metil)sulfonil) piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-pira n-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 35 4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4 -ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 40 4-(4-{[5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4 -ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil}sulfonil)benzamida;
 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-indol-5-iloxi)benzamida;
 50 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-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil) amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil) amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
 55 N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletil) amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil) amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il) oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il) metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
 65 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro

- 4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)benzamida;
 bencilo
 4-([4-([4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil]-2-nitrofenil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato;
 5 N-{[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil)benzamida;
 10 4-{4-[(5-*terc*-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil]sulfonil)benzamida;
 15 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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
 N-([5-bromo-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([6-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-ciano-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-ciano-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-[(2R)-tetrahydrofurano-2-ilmetil]amino]fenil]sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-[(4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
 N-([4-[(2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-[(3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil)benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(4-hidroxifenil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 N-([4-([2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-[(1S)-1-feniletil]amino]fenil]sulfonil)benzamida;
 N-([2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-4-(4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-([2-(2-met-oxietoxi)etil]tio)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-([2-(2-met-oxietoxi)etil]tio)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(metilsul-fonil)fenil]sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-(metilsul-fonil)fenil]sulfonil)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;

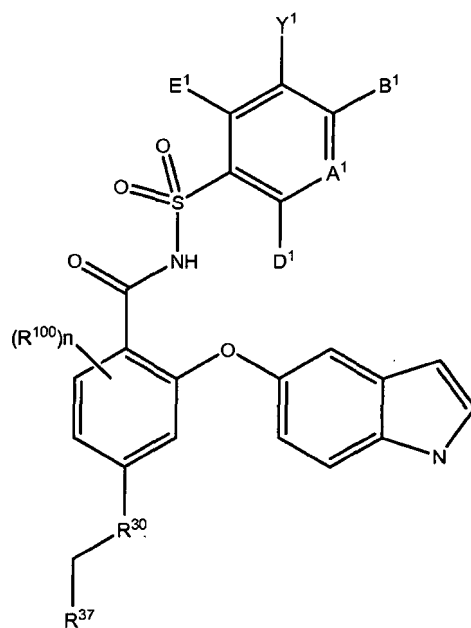
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]oxi}fenil)sulfonil)benzamida;
5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-idroxi-4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-1H-indol-4-iloxi)-N-(4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)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-(piridin-3-ilamino)benzamida;
4-
20 (4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)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-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)-2-(piridin-3-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-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-5-iloxi)benzamida;
25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
30 trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-il)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
35 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
40 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
45 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]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
50 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
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-indazol-4-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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
55 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
60 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-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;
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-indazol-4-iloxi)benzamida;
65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-(tetrahidrofurano-3-il)metoxi)

- piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
trans-N-((5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
5 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;
10 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
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-indazol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
15 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
20 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4-ciclopropil)morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
25 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[[(4-oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
N-[[5-cloro-6-[[[(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]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-indazol-4-iloxi)benzamida;
30 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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1-ciclopropil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
35 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[tetrahidrofurano-3-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
40 trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4-fluoro-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-fluoro-6-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
45 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-N-[[5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
N-[[5-cloro-6-[[[(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
50 N-[[5-cloro-6-[[[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-[[4-[[[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]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-indazol-4-iloxi)benzamida;
55 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;
60 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1,4-dioxan-2-ilmetil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1-ciclopropil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
65 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4-metil-

- piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil] sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1-metil-piperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(2R)-4-[2-(2-
 5 -metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4,4-difluoro ciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 N-[[4-[[[(4-acetilmorfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dim etilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 10 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4-(metil-sulfonil)morfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-[[4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil] piperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-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-il)metil] amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(2-tetrahidrofurano-2-iletexi) piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(4- cianociclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 20 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-N-[[5-cloro-6-[[4,4-difluorociclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4- dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 N-[[3-cloro-4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il] metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-[[5-cloro-6-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro- 2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletexi) piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[[(1R,5S)-8-metil-8- azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 30 N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxi-4-(4-[[3-fenilpropanoilo]][(1S,2S,3S,5R)-2,6,6 -trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida;
 N-[[4-[[3-morfolin-4-ilpropil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxi-4-(4-[[3-fenilpropanoilo]][(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil- bicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida;
 35 N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxi-4-(4-[[3-fenilpropanoilo]][(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida;
 N-[[4-[[3-morfolin-4-ilpropil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxi-4-(4-[[3-fenilpropil]][(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo [3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida;
 4-[[4-(2-[[[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]bencilo)piperazin-1-il]-N-[[4-[[3-morfolin-4-ilpropanoilo]amino]-3- nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 40 4-[[4-(2-[[[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]bencilo)piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4 -il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[[4-[[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil] sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-(4-[[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-[[4-[[[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3- [(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida;
 45 4-[[4-[[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-[[4-[[[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil] sulfonil]benzamida;
 4-[[4-[[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il]-N-[[4-[[3-morfolin-4-ilpropil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2- fenoxibenzamida;
 50 4-(4-[[2-[[4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H- piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[[4-(2-[[5-[[1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]tien-2-il]bencilo)piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4- il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 4-[[4-(2-[[5-[[1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]tien-2-il]bencilidene)piperidin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran -4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 55 4-[[4-(3-[[5-[[1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]tien-2-il]bencilo)piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[(tetrahidro-2H- piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida; y sales terapéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II)

60



(II)

5 y sales terapéuticamente aceptable de los mismos, donde A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 , R^{30} y R^{37} son como se describen en el presente documento para la Fórmula (I), n es 0, 1, 2 o 3; que describe el número de sustituyentes en R^{26} , y R^{100} es como se describe para los sustituyentes en R^{26} .

En una realización de Fórmula (II), A^1 es N. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es $C(A^2)$, y A^2 es H.

10 En una realización de Fórmula (II), B^1 es R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$ o $C(O)NHR^1$. En otra realización de Fórmula (II), B^1 es NHR^1 . En otra realización de Fórmula (II), B^1 es NHR^1 y A^1 es $C(A^2)$, y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (II), B^1 es OR^1 . En otra realización de Fórmula (II), B es OR^1 , y A^1 es $C(A^2)$ y A^2 es H.

15 En una realización de Fórmula (II), D^1 y E^1 son H. En otra realización de Fórmula (II), B^1 es NHR^1 , y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, y D^1 y E^1 son H. En otra realización de Fórmula (II), B^1 es OR^1 , y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, y D^1 y E^1 son H.

20 En una realización de Fórmula (II), Y^1 es H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ o $C(O)NH_2$. En otra realización de Fórmula (II), Y^1 es NO_2 . En otra realización de Fórmula (II), B^1 es NHR^1 , y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, D^1 y E^1 son H y Y^1 es NO_2 . En otra realización de Fórmula (II), Y^1 es Cl. En otra realización de Fórmula (II), B^1 es OR^1 y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, D^1 y E^1 son H y Y^1 es Cl.

En una realización de Fórmula (II), R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 . En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^2 y R^2 es fenilo.

25 En una realización de Fórmula (II), R^1 es R^3 y R^3 es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (II), R^3 es triazolilo.

30 En una realización de Fórmula (II), R^1 es R^4 . En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^4 , y R^4 es cicloalquilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^4 , y R^4 es ciclohexilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^4 y R^4 es 8-azabicyclo[3.2.1]octano, azetidino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiraniilo o tetrahidrotiofenilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^4 y R^4 es tetrahidropiridazinilo.

35 En una realización de Fórmula (II), R^1 es R^5 . En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo o alquino. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está sin sustituir con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH, CN, CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está sustituido con R^7 .

40 En una realización de Fórmula (II), R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} . En otra realización de Fórmula (II), R^7 es R^8 y R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con R^{8A} , y R^{8A} es heterocicloalcano. En otra realización de Fórmula (II), R^7 es R^8 y R^8 es fenilo que está sin condensar. En otra realización de Fórmula (II), R^7 es R^9 y R^9 es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (II), R^7 es R^9 y R^9 es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (II), R^7 es R^9 y R^9 es piridinilo, tiazolilo, imidazolilo y

1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es cicloalquilo C₆ o C₁₀. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es ciclohexilo o adamantanilo. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, piranilo, piridin-1(H)-ilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopiranilo, dioxanilo o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopiranilo, dioxanilo o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir o sustituido. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sustituido. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹¹, y R¹¹ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OR¹², F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es R¹¹, R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹² R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo.

En una realización de Fórmula (II), R¹⁷ es R¹⁹ o R²¹. En otra realización de Fórmula (II), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (II), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (II), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es alquinilo. En otra realización de Fórmula (II), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es etinilo.

Otra realización más se refiere a compuestos que tienen Fórmula II que son

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

4-(4-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)-fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonyl)-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonyl)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(2-(4-met-il)piperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-(4-met-il)piperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-il)propil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

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

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((4-(dimetilamino)-1-metil-piperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-il)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;

- 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((3-nitro-4-
 ((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-
 2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 5 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((3-nitro-4-((3-
 pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoksi)1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((3-nitro-4-((3-
 pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 10 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-
 1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-1H-indol-5-iloksi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-
 ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((4-((1-metil-
 piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 15 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-
 nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-
 ((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-
 ((trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)
 fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-M-((3-nitro-4-((1-tetra-
 hidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-((4-((4-metil-piperazin-1-
 -il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxil)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-
 piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}benzamida;
 30 trans-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{4-[(4-morfolin-4-
 ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{4-[(2-metoxietil)amino]-
 3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{3-nitro-4-{{(3S)-
 tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
 35 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{3-nitro-4-{{(3R)-
 tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{3-nitro-4-
 [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il-metil]
 amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 40 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{4-[(1-metil-
 piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{3-nitro-4-[(1-
 tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil}benzamida;
 45 N-[[4-[[{(3S,4R)-1-bencil-3-hidroxi]piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-
 1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 N-[[4-[[{(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-
 en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-[[4-[[1-(2-met-oxietil)
 piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida;
 50 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-5-fluoro-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{4-[(1-metil-
 piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-5-fluoro-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-{{3-nitro-4-[(1-
 tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil}benzamida;
 55 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-hidroxi)propil]piperidin-4-il]amino]-3-
 nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-
 nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-4-il]
 metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 60 N-[[4-[[2-(2-aminociclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-
 -1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-[[2-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]
 amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloksi)benzamida;
 65 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloksi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-2-
 -il)piperidin-4-il]amino]fenil}sulfonil]benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
5 4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[1-(metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[4-(metil-piperazin-1-il)amino]-3-{[trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxo-piperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[1-(metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[4-(metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[1-(morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[3S]-1-metilpirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
35 4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
N-[(4-{[4-(aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1H-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(hidroxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-(metilamino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino}fenil)sulfonil]benzamida;
50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino}fenil)sulfonil]benzamida;
N-[(4-{[1-(aminociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[tetrahidro-2H-piran-4-il]metil}amino}fenil)sulfonil]benzamida;
60 4-(4-{[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[4-(metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[3-morfolin-4-ilpropil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
65 4-(4-{[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-metil-oxetan-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-met-oxiciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[2-(2-oxo-piperidin-1-il)etil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-piridin-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(morfolin-4-il-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[2-(3-oxo-piperazin-1-il)etil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil)benzamida;
35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil}sulfonil)benzamida;
45 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-metil-oxetan-3-il)metoxil]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil}sulfonil)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-indol-5-iloxi)benzamida;
60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[[2-(2-metoxietoxi)etil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]fenil}sulfonil)benzamida;
65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-difluoroetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

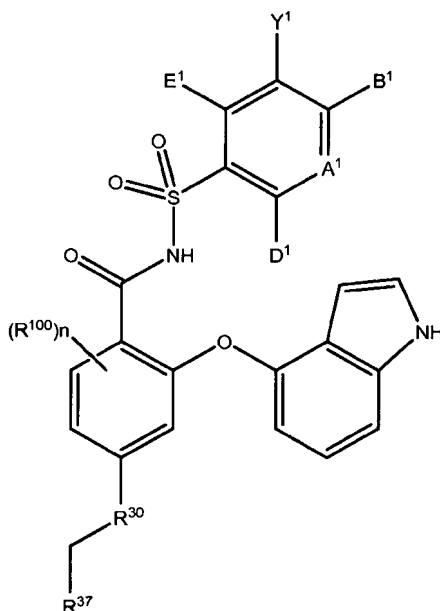
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({14-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-{[4-clorofenil]-1-isoronil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil}sulfonil)benzamida;
- 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]ammo}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metoxi-ciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-{[4-clorofenil]-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metoxi-ciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-il)-N-({4-[(3-metoxi-propil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
- 20 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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3R)-4-hidroxi-1-ada-mantyl]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3R)-4-hidroxi-1-ada-mantyl]metil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({(3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropilamino]fenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;
- N-({5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxypiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-met-oxietil)amino]carbonil}fenil)sulfonil)benzamida;
- 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[1-(metil-sulfonil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- 50 4-(4-{[4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- 55 4-(4-{[5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil}fenil)sulfonil)benzamida;
- 60 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-indol-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-indol-5-iloxi)benzamida;
- 65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida;

- N-((5-bromo-6-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((2-morfolin-4-ilet)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
- 5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((5-ciano-6-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)oxi)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 10 bencilo
 4-((4-((4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzoil)amino)sulfonil)-2-nitrofenil)amino)metil)piperidin-1-carboxilato;
 N-((3-(aminocarbonil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxil)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-((4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-((4-((5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 20 (4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(morfolin-4-ilsulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1,1-dioxidiotiomorfolin-4-il)aminol-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((4-morfolin-4-il)ciclohexil)amino)-1-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((14-((3,3-dimetilbutil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbut)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((2R)-tetrahidrofurano-2-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-metoxifenil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 N-((4-((2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-hidroxifenil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 50 N-((4-((2-(4-aminosulfonil)fenil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(1H-imidazol-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1S)-1-fenilet)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 N-((2-cloro-5-fluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((2-(2-metoxietoxi)etil)tio)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
- 65 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-((12-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((5-ciano-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-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-ilet)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((4-morfolin-4-il)but-2-

inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

y 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-hidroxi-4-metoxifenil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida; y sales terapéuticamente aceptables, de los mismos.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III)



(III)

y sales terapéuticamente aceptables de los mismos,

10 donde A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹, R³⁰ y R³⁷ son como se describen en el presente documento para la Fórmula (I), n es 0, 1, 2 o 3; que describe el número de sustituyentes en R²⁶, y R¹⁰⁰ es como se describe para los sustituyentes en R²⁶.

En una realización de Fórmula (III), A¹ es N. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es C(A²). En otra realización de Fórmula (III), A¹ es C(A²), y A² es H.

15 En una realización de Fórmula (III), B¹ es R¹, OR¹, SR¹, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂ o C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es NHR¹. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es NHR¹, y A¹ es C(A²) y A² es H. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es OR¹. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es OR¹, y A¹ es C(A²) y A² es H.

20 En una realización de Fórmula (III), D¹ y E¹ son H. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es NHR¹, y A¹ es C(A²), A² es H, y D¹ y E¹ son H. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es OR¹, y A¹ es C(A²), A² es H, y D¹ y E¹ son H.

En una realización de Fórmula (III), Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, NHC(O)R¹⁷ o C(O)NH₂. En otra realización de Fórmula (III), Y¹ es NO₂. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es NHR¹, y A¹ es C(A²), A² es H, D¹ y E¹ son H y Y¹ es NO₂. En otra realización de Fórmula (III), Y¹ es Cl. En otra realización de Fórmula (III), B¹ es OR¹ y A¹ es C(A²), A² es H, D¹ y E¹ son H y Y¹ es Cl.

En una realización de Fórmula (III), R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R² y R² es fenilo.

30 En una realización de Fórmula (III), R¹ es R³ y R³ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (III), R³ es triazolilo.

En una realización de Fórmula (III), R¹ es R⁴. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es ciclohexilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es 8-azabicyclo[3.2.1]octano, azetidino, piperidino, piperazino, pirrolidino, morfolino, tetrahidropirano o tetrahidrotiofeno. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁴ y R⁴ es tetrahidropiridazino.

En una realización de Fórmula (III), R¹ es R⁵. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo o alquino. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, N(R⁷)₂, OH, CN, CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con R⁷.

40

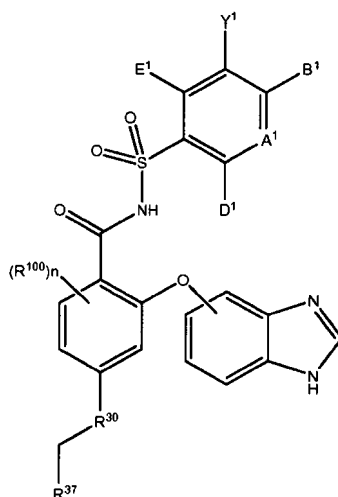
- En una realización de Fórmula (III), R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R⁸, y R⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con R^{8A} y R^{8A} es heterocicloalcano. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R⁸, y R⁸ es fenilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R⁹ y R⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R⁹ y R⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R⁹, y R⁹ es piridinilo, tiazolilo, imidazoilo, y 1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es cicloalquilo C₆ o C₁₀. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es ciclohexilo o adamantanilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, piranilo, piridin-1(H)-ilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopianilo, dioxanilo o tetrahydrofuranilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahydro-2H-piranilo, 1,2-dihidropiridinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopianilo, dioxanilo o tetrahydrofuranilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir o sustituido. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sustituido. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹¹, y R¹¹ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OR¹² F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es R¹¹, R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹² R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo.
- En una realización de Fórmula (III), R¹⁷ es R¹⁹ o R²¹. En otra realización de Fórmula (III), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es alquililo. En otra realización de Fórmula (III), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es etinilo.
- Otra realización más se refiere a compuestos que tienen Fórmula (III) que son
- 4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)ninerazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-y(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((2-(4-met-ilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)aminofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metil-piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

- 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(((1-metil-piperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 10 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletotil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 15 4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletotil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 20 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 30 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 35 4-(4-(1-(4'-cloro-1,1'-bifenil)etil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
N-((4-((4-aminotetrahidro-2H-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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
- 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]-3-amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida,4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 50 4-[4-[[4'-cloro-3-[3-(dimetilamino)propil]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-[4-[[4'-cloro-4-morfolin-4-il]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 55 4-[4-[[4'-cloro-3[2-(dimetilamino)etoxil]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-[4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(diethylamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-morfolin-4-il]ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-[4-[[4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1-1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-[4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
- 4-[4-[[4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-ynil]-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(4,4,4-

- trifluorobutil)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxi)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil}benzamida;
 5 4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxi)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-{[3-(3-oxo-piperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida;
 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-(metil-amino)-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida;
 25 4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
 30 4-[4-({[4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-{[2-(3-oxo-piperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil)sulfonil}benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil)sulfonil}benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-{[2-(trifluorometoxi)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-({[2-(2-met-oxietoxi)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-({[3-(metil-sulfonil)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({[1,1-dioxidotetrahidro-2H-ti-opiran-4-il]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-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-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(2-metoxie)etil]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil}benzamida;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amino}fenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-(metil-sulfonil)propoxi]-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil)sulfonil}benzamida;
 65 N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piperidin-3-il)sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-

- 1-ilmetil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 N-[(4-{[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-{[1-(metil-sulfonyl)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]benzamida;
 4-(4-{[4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxi)propil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida;
 N-[(5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)sulfonyl]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-{[2-(2-met-oxietoxi)etil]tio}-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-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-iletoxi)piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 y N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida. Y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV)



(IV)

y sales terapéuticamente aceptable de los mismos,

- donde A¹, B¹, D¹, E¹, Y¹, R³⁰, y R³⁷ son como se describe en el presente documento para la Fórmula (I), n es 0, 1, 2 o 3; que describe el número de sustituyentes en R²⁶, y R¹⁰⁰ es como se describe para los sustituyentes en R²⁶.

En una realización de Fórmula (IV), A¹ es N. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es C(A²). En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es C(A²) y A² es H.

5 En una realización de Fórmula (IV), B¹ es R¹, OR¹, SR¹, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂ o C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es NHR¹. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es NHR¹, y A¹ es C(A²) y A² es H. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es OR¹. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es OR¹, y A¹ es C(A²) y A² es H.

10 En una realización de Fórmula (IV), D¹ y E¹ son H. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es NHR¹ y A¹ es C(A²), A² es H y D¹ y E¹ son H. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es OR¹, y A¹ es C(A²), A² es H, y D¹ y E¹ son H.

15 En una realización de Fórmula (IV), Y¹ es H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, NHC(O)R¹⁷ o C(O)NH₂. En otra realización de Fórmula (IV), Y¹ es NO₂. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es NHR¹, y A¹ es C(A²), A² es H, D¹ y E¹ son H y Y¹ es NO₂. En otra realización de Fórmula (IV), Y¹ es Cl. En otra realización de Fórmula (IV), B¹ es OR¹ y A¹ es C(A²), A² es H, D¹ y E¹ son H y Y¹ es Cl.

En una realización de Fórmula (IV), R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R² y R² es fenilo.

En una realización de Fórmula (IV), R¹ es R³ y R³ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (IV), R³ es triazolilo.

20 En una realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁴. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es cicloalquilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es ciclohexilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es 8-azabicyclo[3.2.1]octano, azetidino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidropirano o tetrahidrotiofenilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁴ y R⁴ es tetrahidropiridazinilo.

25 En una realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁵. En otra realización de Fórmula (IV) R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo o alquinilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, SO₂R⁷, N(R⁷)₂, OH, CN, CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es R⁵ y R⁵ es alquilo que está sin sustituir con R⁷.

30 En una realización de Fórmula (IV), R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R⁸, y R⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con R^{8A} y R^{8A} es heterocicloalcano. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R⁸, y R⁸ es fenilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R⁹ y R⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R⁹, y R⁹ es furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazinilo o 1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R⁹, y R⁹ es piridinilo, tiazolilo, imidazoilo, y 1,2,3-triazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es cicloalquilo C₆ o C₁₀. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es ciclohexilo o adamantano. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-pirano, 1,2-dihidropiridinilo, piranilo, piridin-1(H)-ilo, pirrolidinilo, oxetano, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidropirano, dioxano, o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-pirano, 1,2-dihidropiridinilo, pirrolidinilo, oxetano, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidropirano, dioxano, o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir o sustituido. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹¹, y R¹¹ es alquilo que está sustituido. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹¹, y R¹¹ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OR¹², F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es R¹¹, R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹², R¹² es R¹⁶ y R¹⁶ es alquilo.

50 En una realización de Fórmula (IV), R¹⁷ es R¹⁹ o R²¹. En otra realización de Fórmula (IV), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), R es R²¹ y R²¹ es alquinilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es etinilo.

55 Otra realización más se refiere a compuestos que tienen Fórmula (IV) que son 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

60 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)1-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluoro-tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxil)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

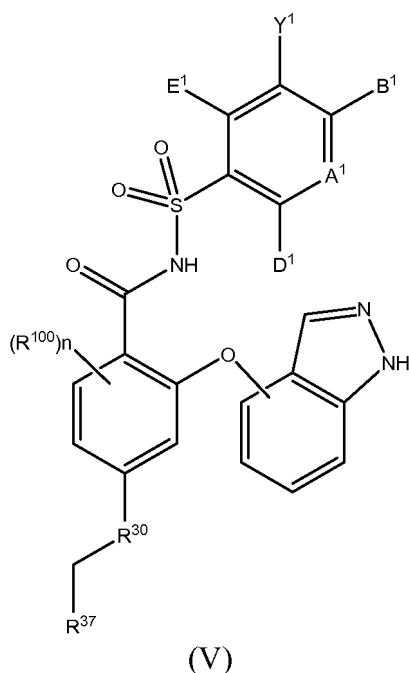
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-((2,2-difluoroetil)morfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;

65 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-

- piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;
 5 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 10 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-ciclopropil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 15 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(4-oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil)amino]fenil)sulfonil]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 20 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida;
trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 25 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-fluoro-tetrahidro-2H-piran-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 30 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)aminol-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 35 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(1-ciclopropil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 40 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(2R)-4-[[2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 45 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
N-[(4-[(4-acetil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 50 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-cianociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 55 y 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-N-[(5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida. Y sales terapéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (V)



y sales terapéuticamente aceptables de los mismos

- 5 donde A^1 , B^1 , D^1 , E^1 , Y^1 , R^{30} , y R^{37} son como se describen en el presente documento para la Fórmula (I), n es 0, 1, 2 o 3; que describe el número de sustituyentes en R^{26} , y R^{100} es como se describe para los sustituyentes en R^{26} .

En una realización de Fórmula (V), A^1 es N. En otra realización de Fórmula (V), A^1 es $C(A^2)$. En otra realización de Fórmula (V), A^1 es $C(A^2)$ y A^2 es H.

- 10 En una realización de Fórmula (V), B^1 es R^1 , OR^1 , SR^1 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$ o $C(O)NHR^1$. En otra realización de Fórmula (V), B^1 es NHR^1 . En otra realización de Fórmula (V), B^1 es NHR^1 , y A^1 es $C(A^2)$ y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (V), B^1 es OR^1 . En otra realización de Fórmula (V), B^1 es OR^1 , y A^1 es $C(A^2)$ y A^2 es H.

- 15 En una realización de Fórmula (V), D^1 y E^1 son H. En otra realización de Fórmula (V), B^1 es NHR^1 , y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, y D^1 y E^1 son H. En otra realización de Fórmula (V), B^1 es OR^1 , y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, y D^1 y E^1 son H.

- 20 En una realización de Fórmula (V), Y^1 es H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , $NHC(O)R^{17}$ o $C(O)NH_2$. En otra realización de Fórmula (V), Y^1 es NO_2 . En otra realización de Fórmula (V), B^1 es NHR^1 , y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, D^1 y E^1 son H y Y^1 es NO_2 . En otra realización de Fórmula (V), Y^1 es Cl. En otra realización de Fórmula (V), B^1 es OR^1 , y A^1 es $C(A^2)$, A^2 es H, D^1 y E^1 son H y Y^1 es Cl.

En una realización de Fórmula (V), R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 . En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^2 y R^2 es fenilo.

- 25 En una realización de Fórmula (V), R^1 es R^3 y R^3 es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (V), R^3 es triazolilo.

- 30 En una realización de Fórmula (V), R^1 es R^4 . En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es cicloalquilo. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es ciclohexilo. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es 8-azabicyclo[3,2.]octano, azetidino, piperidino, piperazino, pirrolidino, morfolino, tetrahidropirano o tetrahidrotiofeno. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^4 y R^4 es tetrahidropiridazino.

- 35 En una realización de Fórmula (V), R^1 es R^5 . En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo o alquino. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , SO_2R^7 , $N(R^7)_2$, OH, CN, CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (V), R^1 es R^5 y R^5 es alquilo que está sustituido con R^7 .

- 40 En una realización de Fórmula (V), R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} . En otra realización de Fórmula (V), R^7 es R^8 y R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con R^{8A} , y R^{8A} es heterocicloalcano. En otra realización de Fórmula (V), R^7 es R^8 y R^8 es fenilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (V), R^7 es R^9 y R^9 es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (V), R^7 es R^9 y R^9 es furano, imidazolo, isotiazolo, isoxazolo, 1,2,3-oxadiazolo, 1,2,5-oxadiazolo, oxazolo, pirazino, pirazolo, piridazino, piridino, pirimidino, pirrolilo, tetrazolo, tiazolo, tiofeno, triazino o

- 1,2,3-triazolillo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R⁹ y R⁹ es piridinilo, tiazolillo, imidazoilo y 1,2,3-triazolillo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es cicloalquilo C₆ o C₁₀. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹⁰ y R¹⁰ es ciclohexilo o adamantanilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-pirano, 1,2-dihidropiridinilo, piranilo, piridin-1(H)-ilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopirano, dioxanilo o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹⁰, y R¹⁰ es morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidro-2H-pirano, 1,2-dihidropiridinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, dioxolanilo, tetrahidrotiopirano, dioxanilo o tetrahidrofuranilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹¹, y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir o sustituido. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹¹, y R¹¹ es alquilo que está sin sustituir. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹¹ y R¹¹ es alquilo que está sustituido. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹¹, y R¹¹ es alquilo que está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes OR¹², F, Cl, Br o I seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es R¹¹, R¹¹ es alquilo que está sustituido con OR¹², R¹² es R¹⁶, y R¹⁶ es alquilo.
- 15 En una realización de Fórmula (V), R¹⁷ es R¹⁹ o R²¹. En otra realización de Fórmula (V), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es heteroarilo. En otra realización de Fórmula (V), R¹⁷ es R¹⁹ y R¹⁹ es tiazolillo. En otra realización de Fórmula (V), R¹⁷ es R²¹ y es alquinilo. En otra realización de Fórmula (V), R¹⁷ es R²¹ y R²¹ es etinilo.

- Otra realización más se refiere a compuestos que tiene Fórmula (V) que son
- 20 N-([5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
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-indazol-4-iloxi)benzamida;
25 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[4-cylopropilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
30 4-(4-[[2-(4-cloropenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
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-indazol-4-iloxi)benzamida;
35 trans-N-([5-cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]píridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-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-indazol-4-iloxi)benzamida;
40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahydrofurano-3-il-metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
trans-N-([5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
45 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
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-indazol-4-iloxi)benzamida;
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-indazol-4-iloxi)benzamida;
50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
N-([5-cloro-6-[(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]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-indazol-4-iloxi)benzamida;
55 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-(1H-indazol-4-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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
N-([5-cloro-6-[(3R)-1-(2-fluoro-1-(fluorometil)etil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
60 N-([5-cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-([4-[[4-(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
65 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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[6-({4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluor-ometil)etil]piperidin-4-il}metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(2-tetrahidrofurano-2-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;

N-({3-cloro-4-[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;

N-({5-cloro-6-[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; y

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida. Y sales terapéuticamente aceptables.

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

15 En el presente documento se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) y un excipiente.

En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

20 En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmune en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

25 En el presente documento se desvelan composiciones para tratar enfermedades durante las cuales se expresan proteínas antiapoptóticas Bcl-2, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I).

30 En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de la enfermedad en un paciente durante la cual se expresan proteínas antiapoptóticas Bcl-2, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

35 Una realización de la presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento del cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, las neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o las células B, el melanoma, la leucemia mieloide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, las neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o las células B, el melanoma, la leucemia mieloide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de próstata, el

45 cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

50 En el presente documento se desvelan composiciones para el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas antiapoptóticas Bcl-2, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

55 En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento de la enfermedad en un paciente durante la cual se expresan proteínas antiapoptóticas Bcl-2, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

60 En el presente documento se desvelan composiciones para el tratamiento del cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, las neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T las células B, el melanoma, la leucemia mieloide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, la leucemia linfocítica crónica, el mieloma, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

65

En el presente documento se desvelan métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, las neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o las células B, el melanoma, la leucemia mieloide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, la leucemia linfocítica crónica, el mieloma, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Los metabolitos de los compuestos que tienen la Fórmula I, producidos por procesos metabólicos in vitro o in vivo, también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas a la proteína antiapoptótica Bcl-2.

Ciertos compuestos precursores que pueden ser metabolizados in vitro o in vivo para formar compuestos que tienen la Fórmula I también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas a la expresión de la proteína antiapoptótica Bcl-2.

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

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

Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos que tienen la Fórmula I dependerán del receptor del tratamiento, el trastorno que se trata y la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su velocidad de aclaramiento y si se coadministra o no otro medicamento. La cantidad de un compuesto de la presente invención que tiene la Fórmula I utilizado para hacer una composición que se administra diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso. Las composiciones de dosis únicas contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos que tienen la Fórmula I pueden administrarse con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales de encapsulación o aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, diluyentes, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propulsores, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se administran por vía oral en una forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa de sodio, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol de sodio, aceite de soja, ácido esteárico, 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 la presente invención que tiene la Fórmula I que se administran por vía oftálmica o por vía oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, aceite de germen, aceite de cacahuete, 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 la presente invención que tiene la Fórmula I que se administran por vía osmótica incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula I que se administran por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico,

aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio USP o isotónica, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención que tiene la Fórmula I que se administran por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.

5 Se espera que los compuestos que tienen la fórmula (I) sean útiles cuando se usen con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de cinasa Aurora, otros inhibidores de los promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía del receptor de muerte, inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (acoplador de linfocitos T
10 biespecífico), conjugados anticuerpo fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor del homólogo del oncogén viral de la leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de la apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasas, inhibidores de cinesina, inhibidores de la JAK2, diana de mamíferos de los inhibidores de rapamicina,
15 microARN, inhibidores de cinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), quimioterápicos de platino, inhibidores de la cinasa similar a polo, inhibidores de la fosfoinosítido-3-cinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de la tirosina cinasa, alcaloides vegetales etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibitorios pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa y similares, y en combinación con uno o más de estos agentes.

25 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen los linfocitos T para que ataquen las células cancerosas mediante uniéndose simultáneamente a las dos células. El linfocito T ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin quedar limitado por teoría alguna, uno de los mecanismos por los cuales los linfocitos T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es por exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por la perforina como por la granzima B. Estos datos señalan que la inhibición de Bcl-2 podría aumentar los efectos
30 citotóxicos provocados por los linfocitos T cuando se dirigen a las células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

35 Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no suprimen la actividad celular, sino más bien transmiten una estabilidad aumentada y/o una potencia celular aumentada. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 pb) y estructuras (por ejemplo, horquillas, cadenas simples o dobles, protuberancias, muescas/hendiduras, emparejamientos incorrectos) y se
40 procesa en las células para proporcionar el silenciamiento génico activo. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada cadena (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena codificante y/o no codificante, así como estar presente en los extremos 5' y/o los extremos 3' de una cadena dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNip que se dirigen a MCL-1 mejoran la actividad de ABT-263, (es decir,
45 N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) en múltiples estirpes celulares tumorales (Tse *et al.*, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 y las referencias en la misma).

50 Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se modifican mediante ingeniería para que tengan tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. La expresión "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 comprenden dos o más
55 sitios de unión de unión a antígeno. Dichos DVD pueden ser mono-específicos (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficos (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se denominan 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 implicados en la unión a antígeno por sitio de unión a antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión a DVD que se unen a DLL4 y VEGF o Met-C y EGFR o ErbB3 y EGFR.

65 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, Brostalicina, busulfán, carboquona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida,

dacarbazina, 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.

- 5 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina cinasa receptora específica del endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de la tirosina cinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

15 Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed de disodio, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxilfluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o en combinación con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiaurea, 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.

20 Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

Los inhibidores de la cinasa Aurora incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de la cinasa específica de la Aurora A, inhibidores de la cinasa específica de la Aurora B e inhibidores de la cinasa de pan-Aurora y similares.

25 Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 o oblimersén (oligonucleótido no codificante dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.

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

35 Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, IMC-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.

40 Los inhibidores de la 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-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

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

50 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna HER2), APC-8024 (vacuna HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

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

55 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 para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

60 Los inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los conjugados 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.

65 Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores de TRAIL o muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145,

(lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

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

5

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

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

10 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, Torin 1 y similares.

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.

15

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

20

Los quimioterápicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

Los inhibidores de la cinasa similar a polo incluyen BI-2536 y similares.

25

Los inhibidores de la 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.

Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

30

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-547632, 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), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAB-806), anticuerpos específicos de ErbB3, anticuerpos específicos de BSG2, anticuerpos específicos de DLL4 y anticuerpos específicos de C-Met y similares.

35

Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorrubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, stimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

40

Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxicamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, orathecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

45

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.

50

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® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarálix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostane, SUPREFACT® (buserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

60

Los deltoides y los retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

65

Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

5

Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), decarbazina, denileukina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (ozogamicina de gemtuzumab), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFGL), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilán, teceleukin, THERACYS® (Bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterápico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (tiuxetano de 90Y-ibritumomab) y similares.

10

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células tisulares para dirigirlas para que tengan actividad anti-tumoral e incluyen krestin, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

15

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (troxacitabina de triacetiluridina) y similares.

20

Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptipurina).

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 (109,881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

25

Los inhibidores de ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.

30

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como radiosensibilizadores que potencian la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen la radioterapia de haz externo, la teleterapia, la braquiterapia y la radioterapia de fuente sellada y no sellada, y similares.

Adicionalmente, los compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden combinarse con otros agentes quimioterápicos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), Canvaxin (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleukina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), A4P combrestatina, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionados a través de un enlazador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107RTM (toxina diftérica), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante del virus del papiloma humano tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna de gangliósido conjugado), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de pseudomonas IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna IL-2), ORATHECIN™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG interferón A, fenoxodiol, procarbazona,

35

40

45

50

55

60

65

rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreótido), 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™ (adenovector: transportador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (tríoóxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukrain (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alphavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentán), XYOTAX™ (poliglumex paclitaxel), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendrónico), zorrubicina y similares.

Datos

La determinación de la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula I como aglutinantes e inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y Bcl-xL se ha realizado usando el Ensayo de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió de Invitrogen (n.º PV4216 del catálogo).

Síntesis de sonda

Todos los reactivos se usaron como se obtienen del vendedor a menos que se indique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos que incluyen diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. 9-Fluorenilmetiloxycarbonilo precargado (Fmoc) cartuchos de aminoácido (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-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, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI o Anaspec, San Jose, CA. La resina de síntesis de péptido (resina MBHA amida Fmoc-Rink) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron de Novabio-chem, San Diego, CA. El isómero solo succinimidil éster 6-carboxifluoresceína (6-FAM-NHS) se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia, SC. Tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octaneditiol (DODT) y isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. El espectro de masa de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-EM) se registró en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO EM). Los espectros de masa por electropulverizador (IEN-EM) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en ambos modos iónicos positivos y negativos.

Procedimiento general para síntesis de péptido en fase sólida (SPPS)

Los péptidos se sintetizaron con, como máximo, 250 μ mol Wang resina/recipiente precargado en un sintetizador de péptidos ABI 433A usando una escala de ciclos de acoplamiento de Fastmoc™ 250 μ mol. Los cartuchos precargados que contienen aminoácidos Fmoc 1 mmol estándar, excepto para la posición de unión del fluoróforo, donde se colocó Fmoc-Lys(Mtt)-OH 1 mmol en el cartucho, se usaron con monitorización de retroalimentación de conductividad. La acetilización N-terminal se logró usando ácido acético 1 mmol en un cartucho en condiciones de acoplamiento estándar.

Retirada de 4-Metiltrilito (Mtt) a partir de Lisina

La resina del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmedo. Se hizo fluir 150 ml de 95:4:1 de diclorometano:triisopropilsilano:ácido trifluoroacético a través del lecho de resina durante 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo oscuro y después se desvaneció a amarillo pálido. Se hizo fluir 100 ml de DMF a través del lecho durante 15 minutos. Después, la resina se lavó tres veces con DMF y se filtró. Las pruebas de ninhidrina mostraron una fuerte señal de amina primaria.

Marcaje de la resina con 6-Carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

La resina se trató con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA al 1 %/DMF y se agitó o se removió a temperatura ambiente durante una noche. Cuando se completó, la resina se drenó, se lavó tres veces con DMF, tres veces con (DCM al 1 % y metanol al 1 %) y se secó para proporcionar una resina de color naranja que era negativa a la prueba de ninhidrina.

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

Los péptidos se escindieron de la resina mediante agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión que consistía en TFA al 80 %, agua al 5 %, tioanisol al 5 %, fenol al 5 %, TIS al 2,5 % y EDT al 2,5 % (1 ml/0,1 g de resina). La resina se retiró mediante filtración y se enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de el

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 para dar el péptido en bruto.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

5 Los péptidos en bruto se purificaron en un sistema Gilson HPLC preparativa que ejecutó un programa informático de análisis de Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna C18 de compresión radial que contiene dos 25 x 10 mm paquetes de segmentos Delta-Pak™ de partículas de 15 mm con tamaño de poro 100 Å y se eluyó con uno de los métodos de gradiente se indican a continuación. De uno a dos mililitros de solución de péptido en bruto (10 mg/ml en 90 % de DMSO/agua) se purificó por inyección. Los picos que contiene el producto(s) de cada realización se agruparon y se liofilizaron. Todas las realizaciones se ejecutaron a 20 ml/min con eluyentes como tampón A:TFA al 0,1 %-agua y tampón B:acetonitrilo.

Procedimiento General para HPLC analítica

15 La HPLC analítica se realizó en un sistema Hewlett-Packard 1200 series con un detector de redes de diodo y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A que ejecutó el programa informático HPLC 3D ChemStation versión A.03,04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna empaquetada 4,6 x 250 mm YMC con partículas ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å y eluyó con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después del preequilibrado en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: TFA al 0,1 %-agua y tampón B:acetonitrilo. El caudal para todos los gradientes fue 1 ml/min.

F-Bak: Sonda peptídica: Acetil--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)- -(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

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

30 *Síntesis alternativa de la sonda peptídica F-Bak: Acetil--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)- -(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂*

35 El péptido protegido se ensambó sobre 0,25°mmol de resina de MBHA de amida de Fmoc-Rink (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automatizado de Applied Biosystems 433A ejecutando ciclos de acoplamiento FastMoc™ usando cartuchos de 1°mmol de aminoácido precargados, a excepción de la lisina marcada con fluoresceína(6-FAM), donde se pesó 1°mmol de Fmoc-Lys(4-metiltrilito) en el cartucho. El grupo acetilo N-terminal se incorporó poniendo 1°mmol de ácido acético en un cartucho y acoplado como se ha descrito anteriormente. La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se realizó con una solución de DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) hecho fluir a través de la resina durante 40 15 minutos, seguido de la inactivación con un flujo de dimetilformamida. Se hizo reaccionar 6-carboxifluoresceína-NHS, único isómero, con la cadena lateral de la lisina en DIEA al 1 % en DMF y se confirmó que la reacción era completa mediante ensayo de ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas laterales se desprotegeron mediante tratamiento con TFA:agua:fenol:tioanisol:triisopropilsilano:3,6-dioxa-1,8-octanoditiol 80:5:5:5:2,5:2,5 (v/v/v/v/v/v) y el péptido en bruto se recuperó mediante precipitación con éter dietílico. El péptido en 45 bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa y su pureza e identidad se confirmaron mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa analítica y espectrometría de masas de desorción por láser de asistida por matriz (m/z = 2137,1 ((M+H)⁺)).

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

50 Los compuestos representativos se diluyeron en serie en dimetil sulfóxido (DMSO) empezando por 50°µM (2x concentración inicial; DMSO al 10 %) y se transfirieron 10 µl a una placa de 384 pocillos. Después, se añadieron 10 µl de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada pocillo a concentraciones finales enumeradas en la TABLA 1.

55 TABLA 1. Proteína, sonda y anticuerpo utilizados para los ensayos de TR-FRET

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-2	F-Bak(SEQ. ID. No. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID No.2)INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1
GST-Bcl-X _L	F-Bak(SEQ. ID. No. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID No.2)INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1

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

Después, las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada

placa de ensayo como controles negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en el Envision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-Histidina marcado con Tb).

- 5 Las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos de acuerdo con la invención y ABT-737 y la relación de selectividad de unión ($Bcl-X_L$ K_i : $Bcl-2$ K_i) para cada uno se muestran en la Tabla 2 a continuación. La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo enzima-inhibidor o un complejo proteína/molécula pequeña, donde la molécula pequeña inhibe la unión de una proteína a otra proteína o péptido. Cuando la K_i para un compuesto se representa como ">" (mayor que) un determinado valor numérico, se pretende significar que el valor de afinidad de unión (por ejemplo, para $Bcl-X_L$) es mayor que los límites de detección del ensayo utilizado. Cuando la relación de selectividad de unión para un compuesto se representa como ">" (mayor que) un determinado valor numérico, se pretende significar que la selectividad de un compuesto particular por $Bcl-2$ por encima $Bcl-X_L$ es al menos tan grande como el número indicado. Cuando la K_i para un compuesto se representa como "<" (menor que) un determinado valor numérico, se pretende significar que el valor de afinidad de unión (por ejemplo, para $Bcl-2$) es menor que el límite de detección del ensayo utilizado. Las constantes de inhibición se determinaron utilizando 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 2. Afinidad de unión por TR-FRET

Ejemplo	K_i de Bcl-2, (μ M)	K_i de Bcl- X_L , (μ M)	Relación de selectividad de unión (K_i de Bcl- X_L / K_i de Bcl-2)
ABT-737	0,000088	0,00008	0,9
1	0,006773	0,57833	85,4
18	0,000238	0,008131	34,2
19	0,000847	0,020027	23,6
20	0,002365	0,077593	32,8
21	0,005428	0,19038	35,1
22	0,006218	0,1253	20,2
23	0,006639	0,16782	25,3
24	0,000194	>0,66	>3402,1
25	0,00005	0,20519	4103,8
26	0,00014	>0,66	>4714,3
28	0,033705	>0,66	>19,6
29	0,011911	>0,66	>55,4
30	0,10292	>0,66	>6,4
31	0,036614	>0,66	>18,0
32	0,061123	>0,66	>10,8
33	0,006684	0,33339	49,9
34	0,001986	0,088007	44,3
36	0,000796	0,008995	11,3
37	0,000464	0,044422	95,7
40	0,000534	>0,66	>1236,0
42	0,000048	0,003841	80
45	0,000828	>0,66	>797,1
46	0,000159	0,018958	119,2
47	0,00663	0,10428	15,7
50	0,000471	0,090073	191,2
51	0,000252	0,015646	62,1
52	0,000239	0,079805	333,9
53	0,000081	0,004845	59,8
54	0,000757	0,082015	108,3
55	0,000196	0,02488	126,9
56	0,000268	0,012924	48,2
57	0,000068	0,004674	68,7
58	0,001085	0,28807	265,5
59	0,000672	1,255	1867,6
60	0,01893	>0,66	>34,9
61	0,05221	>0,66	>12,6
62	0,003516	0,5711	162,4
64	0,000523	0,040334	77,1
65	0,004558	0,021805	4,8
67	0,28867	>0,66	>2,3
68	0,001227	0,013969	11,4
69	0,001245	0,092074	74

ES 2 588 374 T3

Ejemplo	Ki de Bcl-2, (μM)	Ki de Bcl-X _L , (μM)	Relación de selectividad de unión (Ki de Bcl-X _L /Ki de Bcl-2)
70	0,001192	0,074407	62,4
71	0,006233	>0,66	>105,9
72	0,003022	0,052359	17,3
73	0,001697	0,016885	9,9
74	0,00002	0,025249	1262,5
75	0,000125	0,10653	852,2
76	0,000051	0,003288	64,5
78	0,11251	>0,66	>5,9
79	0,00205	0,0972	47,4
85	0,000236	0,011521	48,8
86	0,000212	0,010522	49,6
87	0,000762	0,40679	533,8
88	0,000069	0,004642	67,3
89	0,000129	0,007453	57,8
90	0,002134	0,28384	133
91	0,000193	0,010191	52,8
92	0,004375	0,34857	79,7
93	0,000231	0,013861	60
94	0,00007	0,002317	33,1
95	0,00006	0,015699	261,7
96	0,000047	0,008781	186,8
97	0,000027	0,002611	96,7
98	0,000013	>0,66	>50769,2
99	0,00004	0,00553	138,3
100	0,000116	0,008288	71,4
101	0,000092	0,011152	121,2
102	0,000035	0,002242	64,1
103	0,000056	0,11738	2096,1
104	0,000077	0,049106	637,7
105	0,00008	0,005016	62,7
107	0,002087	0,13041	62,5
108	0,002342	0,059639	25,5
109	0,000161	>0,66	>4099,4
114	0,000096	0,014325	149,2
115	0,000176	0,027527	156,4
116	0,000036	0,008305	230,7
117	0,002299	>0,66	>287,1
118	0,000769	>0,66	>858,3
119	0,000622	0,23029	370,2
120	0,000443	0,099593	224,8
121	0,000001	0,000388	388
122	0,000058	0,012144	209,4
123	0,000015	0,001372	91,5
124	0,000335	0,073725	220,1
125	0,000003	0,011637	3879
126	0,000012	0,1629	13575
127	0,000459	>0,66	>1437,9
128	0,000051	0,363	7117,6
129	0,000056	>0,66	>11785,7
130	0,00014	>0,66	>4714,3
131	0,000106	0,24297	2292,2
132	0,000553	0,31529	570,1
133	0,000009	0,000281	31,2
134	0,000052	0,01805	347,1
135	0,000008	0,006239	779,9
136	0,000259	0,061863	238,9
137	0,000305	0,015977	52,4
138	0,000009	0,005174	574,9
139	0,000101	0,010416	103,1
140	0,004726	>0,66	>139,7

ES 2 588 374 T3

Ejemplo	Ki de Bcl-2, (μM)	Ki de Bcl-X _L , (μM)	Relación de selectividad de unión (Ki de Bcl-X _L /Ki de Bcl-2)
141	0,000673	0,028642	42,6
142	0,003664	0,10184	27,8
143	0,002232	0,075383	33,8
144	0,053902	>0,66	>12,2
145	0,00003	0,012029	401
146	0,044184	>0,66	>14,9
147	0,000514	>0,66	>1284,0
148	0,00289	>0,66	>228,4
149	0,000265	>0,66	>2490,6
150	0,000014	0,009338	667
151	0,000162	>0,66	>4074,1
152	0,000026	0,000412	15,8
153	0,000265	0,093006	351
154	0,000133	0,005375	40,4
155	0,000484	0,037667	77,8
156	0,000116	0,006155	53,1
157	0,004454	>0,66	>148,2
158	0,06478	>0,66	>10,2
161	0,00171	>0,66	>386,0
162	0,001348	0,16692	123,8
163	0,005616	>0,66	>117,5
164	0,000963	0,13795	143,3
165	0,000823	0,036585	44,5
166	0,000459	0,00327	7,1
169	0,00097	0,088637	91,4
170	0,000126	0,003802	30,2
171	0,002942	0,052053	17,7
172	0,002048	0,06569	32,1
173	0,000108	0,022102	204,6
174	0,000105	0,062087	591,3
175	0,0001	>0,660	>6600
176	0,00018	0,032	177,8
177	0,000165	0,132	799,7
178	0,000226	>0,660	>2915,8
179	0,000181	>0,660	>3642,4
180	0,000192	>0,660	>3438,6
181	0,000291	>0,660	>2271,9
182	0,000087	>0,660	>7595,8
183	0,000039	0,009428	240,5
184	0,000281	>0,660	>2345,3
185	0,000228	0,082582	361,5
186	0,00001	0,011199	1069,2
187	0,000329	>0,660	>2003,9
188	0,000102	0,11529	1135,4
189	0,000144	0,051724	358,6
190	0,000512	0,097064	189,6
191	0,000073	0,009162	125,2
194	0,000151	0,032029	212,4
195	0,000039	0,00671	170,2
196	0,000032	>0,660	>20552,4
197	0,000025	0,004837	193
198	0,003966	>0,660	>166,4
199	0,000014	0,005231	369,8
200	0,0001	>0,660	>6588,8
201	0,000125	0,024585	196,6
202	0,000052	0,005073	97,1
203	0,000031	0,004305	139,5
204	0,000145	0,042341	291,3
205	0,000005	0,003573	658,6
206	0,000083	>0,660	>7916,4

ES 2 588 374 T3

Ejemplo	Ki de Bcl-2, (µM)	Ki de Bcl-X _L , (µM)	Relación de selectividad de unión (Ki de Bcl-X _L /Ki de Bcl-2)
207	0,000218	>0,660	>3021,3
208	0,000589	>0,660	>1120,6
209	0,000267	>0,660	>2476,0
210	0,000624	>0,660	>1057,6
211	0,000009	0,005612	651,1
212	0,000737	>0,660	>895,1
213	< 0,00001	>0,660	>66000
214	0,000082	0,064044	776,6
215	0,000503	0,060768	120,8
216	0,000615	>0,660	>1073,2
217	0,000262	0,044761	171,1
218	0,000131	0,096873	738,2
219	0,000236	0,029861	126,8
220	0,000192	0,031387	163,7
221	0,000057	0,1701	3005,2
222	0,000107	0,13661	1275,3
223	0,000169	0,097266	574,1
224	<0,00001	0,000999	>99,9
225	0,00001	0,003482	>348,2
226	0,000017	0,009928	577,7
227	0,006831	>0,660	>96,6
228	0,004669	>0,660	>141,4
229	0,049413	>0,660	>13,4
230	0,008819	>0,660	>74,8
231	0,000918	>0,660	>718,8
232	0,00046	0,19749	429,1
233	0,000243	>0,660	>2714,3
234	0,000369	0,024503	66,3
235	0,000252	0,058196	231,4
236	0,000369	>0,660	>1787,6
237	0,000401	0,268	668,3
238	0,00043	>0,660	>1534,3
239	0,000252	0,10842	430,9
240	0,00083	>0,660	>795,4
241	0,006091	>0,660	>108,3
242	0,001796	>0,660	>367,6
243	0,00028	>0,660	>2357,6
244	0,00016	>0,660	>4136,9
245	0,001617	>0,660	>408,2
246	0,000783	0,38418	490,9
247	0,000188	0,027265	145,3
248	0,000013	0,15503	12079,6
249	0,00009	>0,660	>7302,0
250	0,000266	0,21547	811
251	0,000328	0,47166	1438,5
252	0,000077	>0,660	>8570,3
253	0,000142	>0,660	>4663,3
254	0,000126	0,053315	421,7
255	0,007834	>0,660	>84,2
256	0,00012	>0,660	>5519,8
257	0,000171	0,017126	100,2
258	0,000048	0,004085	86
259	0,001995	>0,660	>330,9
260	0,001087	>0,660	>607,2
261	0,000088	>0,660	>7530,1
262	0,003001	>0,660	219,9
263	0,000316	>0,660	>2090,0
264	0,000235	>0,660	>2808,4
265	0,001698	>0,660	>388,8
266	0,000183	>0,660	>3607,7

ES 2 588 374 T3

Ejemplo	Ki de Bcl-2, (μM)	Ki de Bcl-X _L , (μM)	Relación de selectividad de unión (Ki de Bcl-X _L /Ki de Bcl-2)
267	0,000454	>0,660	>1453,3
268	0,000092	0,14465	1563,9
269	nd	nd	nd
270	0,003314	>0,660	>199,1
271	0,006156	>0,660	>107,2
272	0,000011	>0,660	>58011,8
273	0,000076	0,18104	2396,1
274	0,000135	0,032908	244,6
275	0,000097	>0,660	>6832,4
276	0,000144	0,38147	2650,8
277	0,029684	>0,660	>22,2
278	0,00071	>0,660	>929,4
279	0,000095	>0,660	>6923,2
280	0,000178	0,19477	1097,2
281	0,000076	0,11925	1558,9
282	0,000164	0,56153	3434,4
283	0,047464	>0,660	>13,9
284	0,001552	>0,660	>425,2
285	0,006994	>0,660	>94,4
286	0,000567	>0,660	>1165,0
287	nd	nd	nd
288	0,000177	>0,660	>3730,9
289	0,000112	>0,660	>5917,7
290	0,000365	>0,660	>1808,5
291	0,00056	>0,660	>1179,1
292	0,000598	>0,660	>1104,2
293	0,000516	0,2604	505,1
294	0,000258	0,065126	252
295	0,000183	0,10971	599,4
296	0,000651	>0,660	>1014,4
297	0,000128	0,28281	2209,5
298	0,000315	0,44593	1415,7
299	0,000425	0,24551	577,7
300	nd	>0,660	nd
301	0,000291	>0,660	>2268,0
302	0,000504	>0,660	>1309,5
303	0,00148	>0,660	>445,9
304	0,000678	>0,660	>973,5
305	0,003684	>0,660	>179,2
306	0,000077	0,047895	622
307	0,003727	>0,660	>177,1
308	0,057376	>0,660	>11,5
309	0,004417	>0,660	>149,4
310	0,000049	>0,660	>13469,4
311	0,00026	>0,660	>2538,5
312	0,00034	>0,660	>1941,2
313	0,000044	0,066	1500
314	0,003066	>0,660	>215,3
315	0,003461	>0,660	>190,7
316	0,000149	0,079528	533,7
317	0,002798	>0,660	>235,9
318	0,001468	0,15067	102,6
319	0,000413	0,20791	503,4
320	0,001243	0,12873	103,6
321	0,000689	>0,660	>957,9
322	0,000184	>0,660	>3591,4
323	0,000949	>0,660	>695,2
324	0,001481	>0,660	>445,7
325	0,002331	>0,660	>283,1
326	0,000116	>0,660	>5708,8

ES 2 588 374 T3

Ejemplo	Ki de Bcl-2, (μM)	Ki de Bcl-X _L , (μM)	Relación de selectividad de unión (Ki de Bcl-X _L /Ki de Bcl-2)
327	0,000031	0,095575	3035,4
328	0,001859	>0,660	>355,0
329	0,000285	>0,660	>2319,5
330	0,074915	>0,660	>8,8
331	0,008266	>0,660	>79,8
332	0,012582	>0,660	>52,5
333	0,000089	>0,660	>7415,7
334	0,000179	>0,660	>3697,5
335	0,000438	>0,660	>1508,2
336	0,000105	0,24152	2301,3
337	0,000535	>0,660	>1233,3
338	0,000403	>0,660	>1637,7
339	0,014136	>0,660	>46,7
340	0,007593	>0,660	>86,9
341	0,012998	>0,660	>50,8
342	0,025752	>0,660	>25,6
343	0,000576	>0,660	>1145,9
344	0,000284	0,44708	1576,9
345	0,001146	>0,660	>575,9
346	0,000018	0,20364	11405,2
347	0,000243	0,30556	1256,7
348	0,000302	0,029266	97,1
349	0,000467	0,024235	51,9
350	0,00597	>0,660	>110,6
351	0,001576	>0,660	>418,7
352	0,006825	>0,660	>96,7
353	0,000292	>0,660	>2260,0
354	0,000036	0,00541	148,8
355	0,00012	>0,660	>5489,5
356	0,005015	>0,660	>131,6
357	0,001336	>0,660	>493,9
358	0,005417	>0,660	>121,8
359	0,013481	>0,660	>49,0
360	0,000228	0,14423	633,9
361	0,007128	>0,660	>92,6
362	0,000082	0,28999	3548,2
363	0,00018	>0,660	>3670,5
364	0,000006	0,07596	12197,3
365	0,001077	>0,660	>612,9
366	0,005457	>0,660	>121,0
367	0,004608	>0,660	>143,2
368	>1,195	>0,660	-
369	0,8382	>0,660	>0,8
370	0,000904	>0,660	>729,9
371	0,008376	>0,660	>78,8
372	>1,195	>0,660	-
374	0,002266	>0,660	>291,2
375	0,011254	>0,660	>58,6
376	0,022405	>0,660	>29,5
377	0,00014	0,32457	2317,4
378	0,063003	>0,660	>10,5
379	0,25595	>0,660	>2,6
380	0,000083	0,17491	2107,3
381	0,000054	0,024207	448,3
382	0,00115	>0,660	>573,9
383	0,00217	>0,660	>304,1
384	0,000076	>0,660	>8684,2
385	0,000062	0,12998	2096,5
386	0,000239	0,11818	494,5
387	0,000162	0,27983	1723,4

ES 2 588 374 T3

Ejemplo	Ki de Bcl-2, (μM)	Ki de Bcl-X _L , (μM)	Relación de selectividad de unión (Ki de Bcl-X _L /Ki de Bcl-2)
388	0,000188	0,034845	185,1
389	0,000098	0,067181	685,5
390	0,000341	0,11581	339,6
391	0,00354	>0,660	>186,4
392	0,00038	0,121691	320,2394737
393	0,000083	0,0921	1109,638554
394	0,002507	>660	>263262,863980854
395	0,000798	0,018843	23,62136616
396	0,11567>	>0,660	>5705,88743840235
397	0,022972>	>0,660	>28730,6285913286
398	0,001233	0,083449	67,68513261
399	0,002923	>0,660	>225764,520763495
400	<0,00001	0,036438>	>3643,8
401	<0,00001	0,001621>	>162,14
402	0,00003	0,004152	137,4441318
403	0,000003	0,024340	8250,567777
404	0,000012	0,030268	2423,47572
405	0,000040	0,055325	1394,84167
406	0,000035	0,044553	1263,771487
407	0,000015	0,074556	4930,626281
408	0,000002	0,028131	13701,71935
409	<0,000010	0,017485	1748,5
410	0,000055	0,101630	1838,625057
411	0,000003	0,007453	2352,34518
412	0,000021	0,135210	6545,480951
413	0,000120	0,096802	803,8030391
414	0,000007	0,095640	13930,52218
415	0,000002	0,026900	17326,89211
416	0,000023	0,059112	2568,970013
417	0,000046	0,003986	87,05823249
418	0,000004	0,001566	404,6578954
419	0,000197	0,211240	1070,762368
420	0,000063	0,072108	1153,285139
421	0,000026	0,054039	2089,513572
422	0,000071	0,289500	4073,448713
423	<0,000010	0,007566	756,62
424	<0,000010	0,007825	782,52
425	0,000003	0,003995	1282,243051
426	0,000007	0,004311	604,2384997
427	0,000002	0,085636	34408,55031
428	0,000003	0,015643	5832,15271
429	<0,000010	0,001407	140,65
430	<0,000010	0,000998	99,767
431	<0,000010	0,006774	677,36
432	0,000023	0,009298	408,8250813
433	<0,000010	0,002286	228,55
434	0,000052	0,075474	1459,393611
435	0,000017	0,032896	1935,058824
436	0,000011	0,006500	590,9090909
437	<0,000010	0,000514	51,4
438	<0,000010	0,000345	34,5
439	<0,000010	0,014968	1,496,8
440	<0,000010	0,045491	4,549,1
441	<0,000010	0,024219	2,421,9
442	<0,000010	0,033589	3,358,9
443	<0,000010	0,019357	1935,7
444	0,000112	0,081494	727,625
445	0,000028	0,013557	484,1785714
446	0,000038	0,019318	508,3684211
447	0,000028	0,065838	2373,053633

Ejemplo	Ki de Bcl-2, (μM)	Ki de Bcl-X _L , (μM)	Relación de selectividad de unión (Ki de Bcl-X _L /Ki de Bcl-2)
448	0,000005	0,014610	3119,262138
449	0,000240	0,017841	74,40260228
450	0,000299	0,032065	107,2874494
451	<0,000010	0,003599	359,92
452	<0,000010	0,006004	600,39
453	<0,000010	0,003630	363,04
454	0,000026	0,018906	735,2415027
455	0,000004	0,000619	139,3622053
456	<0,000010	0,000540	53,991
457	0,000045	0,330930	7413,638604
458	<0,000010	0,002372	237,24
459	<0,000010	0,005416	541,58
460	0,000049	0,028982	586,5495537
461	0,000093	0,003650	39,43935939
462	0,000026	0,018425	710,8410494
463	0,000007	0,043884	6042,880159
464	0,000081	0,521110	6431,789289
465	0,000025	0,037216	1472,443126
467	0,000080	0,13291	1653,027213
473	0,079276	0,19124	2,412331601
nd = No determinado			

La Tabla 2 muestra la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula I para inhibir funcionalmente la proteína antiapoptótica Bcl-2. También demuestra sorprendentemente que estos compuestos tienen comparativamente menos afinidad por la proteína antiapoptótica Bcl-x_L, que a su vez da origen a altas relaciones de selectividad de unión (Bcl-x_L K_i/Bcl-2 K_i) que van desde >2 a >263,263. Esta selectividad por la proteína Bcl-2 es significativamente mayor que la de los compuestos desvelados previamente en el documento PCT US 2004/36770 y el documento PCT US 2004/367911, como se ejemplifica por ABT-737 en la TABLA 2.

Para algunos compuestos (por ejemplo, 192 y 193), el ensayo no detectó ninguna actividad contra ninguno de Bcl-2 o Bcl-X_L en las condiciones indicadas anteriormente en la descripción experimental para el ensayo de FRET. Como los expertos en la materia apreciarán, los límites de detección superior e inferior en un ensayo están influenciados por las condiciones de ensayo y para el ensayo de FRET, específicamente, por la concentración de la sonda que se utiliza. Puesto que los compuestos representados por los ejemplos 192 y 193 muestran valores de K_i que son mayores que los límites de detección en el formato de ensayo utilizado, puede afirmarse que su afinidad por Bcl-2 y Bcl-X_L es menor que el límite de detección superior de los ensayos. Sin embargo, aún pueden tener afinidad por una o las dos proteínas y los inventores esperan que también tengan selectividad para Bcl-2.

Ensayo de viabilidad celular de plaquetas

El plasma rico en plaquetas (PRP) (preparado en el laboratorio de acuerdo con técnicas convencionales) se incubó con ABT-737 (4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida) o compuestos de la invención a diversas concentraciones durante cinco horas a 37 °C. Después de la incubación, las plaquetas se equilibraron a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió un volumen igual de reactivo Cell Titer Glo (Promega Corporation). Las muestras se mezclaron durante dos minutos y después se dejaron equilibrar durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. La luminiscencia generada a partir de las muestras se cuantificó usando un lector de placas LJI Analyst. Los valores de CI₅₀ son las concentraciones de compuesto necesarias para una inhibición del 50 % de la viabilidad celular.

Ensayo de viabilidad celular de FL5.12/Bcl-2

FL5.12 es una estirpe celular murina prolinfocítica dependiente de IL-3 que sufre apoptosis tras la retirada de IL-3 como resultado de la regulación positiva de las proteínas proapoptóticas Bcl-2, tales como Bim y Puma. La sobreexpresión estable de proteínas proapoptóticas Bcl-2 (FL5.12/Bcl-2) protege contra la apoptosis inducida por la retirada de IL-3 por secuestro de Bim y Puma. [Refs. Harada, *et al.* PNAS 101, 15313 (2004); Certo, *et al.* Cancer Cell 9, 351 (2006)]. La capacidad de los compuestos para destruir las células FL5.12/Bcl-2 tras la retirada de IL-3 es una medida directa de la capacidad de los compuestos para inhibir la función de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

Se cultivaron FL5.12/Bcl-2 de tipo silvestre que sobreexpresaban transfectantes estables en RPMI-1640 complementado con L-glutamina 2 mM, FBS al 10 %, piruvato sódico 1 mM, HEPES 2 mM, penicilina al 1 %/estreptomycin (Invitrogen), β -ME 57 μM y medio acondicionado WEHI-3B al 10 % (fuente de IL-3) y se mantuvieron a 37 °C que contenía CO₂ al 5 %. Se lavaron 1 \times 10⁶ células/ml 1 vez con PBS y se resuspendieron en

ES 2 588 374 T3

medio no complementado con WEHI-3B al 10 % durante 48 horas antes de los ensayos de citotoxicidad. Las células se trataron después durante 24 horas adicionales en presencia de diversas concentraciones de los compuestos indicados. La viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo CellTite Glo (Promega Corp.) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

5 El análisis de datos se realizó usando GraphPad Prism 4.0 y los resultados se muestran en la TABLA 3 a continuación.

TABLA 3. Actividad Celular

	FL5,12/Bcl 2	Plaquetas caninas	Relación de selectividad
	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	(CE ₅₀ de plaquetas/EC ₅₀ de FL5,12/Bcl-2)
ABT-737	0,025	0,282	11
18	0,123	29,69	241
21	1,01	>50	>49
22	0,825	>50	>61
23	1,44	>50	>35
24	0,055	>50	>906
25	0,049	>50	>1020
26	0,035	>50	>1429
40	0,165	>50	>303
45	0,139	>50	>360
46	0,041	30	725
52	0,016	>50	>3164
53	0,011	18,325	1697
54	0,064	>50	>785
55	0,022	36	1614
56	0,049	27	554
57	0,016	16,8	1077
68	0,044	>50	>1144
69	0,075	>50	>666
70	0,111	>50	>450
71	0,46	>50	>107
72	0,154	>50	>325
73	0,14	23,22	166
74	0,008	16,71	1989
75	0,022	17,73	821
76	0,039	8,66	221
86	0,074	36,27	489
88	0,032	19,87	613
89	0,065	31,95	495
94	0,04	23,85	590
96	0,011	22,27	2043
97	0,013	14,1	1052
98	0,004	17,94	4849
99	0,009	21,72	2440
100	0,015	31,25	2029
102	0,02	20,21	996
103	0,014	31,35	2305
104	0,021	>50	>2392
105	0,013	30,31	2262
106	0,009	15,24	1657
109	0,036	>50	>1404
120	0,319	>50	>157
121	0,038	0,309	8
122	0,04	>50	>1259
123	0,087	2,81	32
125	0,01	44,83	4719
126	0,031	>50	>1618
128	0,025	>50	>2000
129	0,021	>50	>2415
130	0,197	>50	>254
131	0,031	>50	>1597
132	0,042	>50	>1196

ES 2 588 374 T3

	FL5,12/Bcl 2	Plaquetas caninas	Relación de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ de plaquetas/EC ₅₀ de FL5,12/Bcl-2)
133	0,02	0,095	5
134	0,048	4,72	98
135	0,042	4,55	108
136	0,19	>50	>263
137	0,281	>50	>178
138	0,029	17,75	616
139	0,046	38,5	841
140	2,13	>50	>23
141	0,076	>50	>661
142	0,27	>50	>185
143	0,199	>50	>251
144	0,046	40,02	864
145	0,004	3,21	730
146	0,152	21,97	145
147	0,009	17,62	1895
148	0,071	19,77	278
149	0,013	16,74	1298
150	0,006	2,9	509
151	0,049	31,4	642
152	0,009	2,66	283
154	0,085	29	343
155	0,421	>50	>119
166	0,153	>50	>327
170	0,015	7,35	507
171	0,276	>50	>181
172	0,194	>50	>257
173	0,011	>50	>4587
174	0,011	19,5	1857
175	0,0062	nd	nd
176	0,0585	nd	nd
177	0,01966	nd	nd
178	0,0186	nd	nd
179	0,02346	nd	nd
180	0,02047	nd	nd
181	0,03353	nd	nd
182	0,01242	nd	nd
183	0,03077	nd	nd
184	0,02698	nd	nd
185	0,06335	nd	nd
186	0,02036	nd	nd
187	0,34128	nd	nd
188	0,02466	nd	nd
189	0,01489	nd	nd
190	0,02421	nd	nd
191	0,01172	nd	nd
192	>0,5	nd	nd
193	>0,5	nd	nd
194	0,02697	nd	nd
195	0,01124	nd	nd
196	0,01236	nd	nd
197	0,00618	nd	nd
198	nd	nd	nd
199	0,02854	nd	nd
200	0,00629	nd	nd
201	0,0174	nd	nd
202	0,01383	nd	nd
203	0,0223	nd	nd
204	0,02738	nd	nd
205	0,03753	nd	nd

ES 2 588 374 T3

	FL5,12/Bcl 2	Plaquetas caninas	Relación de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ de plaquetas/EC ₅₀ de FL5,12/Bcl-2)
206	0,00501	nd	nd
207	0,1199	nd	nd
208	0,26403	nd	nd
209	0,13896	nd	nd
210	0,25691	nd	nd
211	0,01713	nd	nd
212	>0,5	nd	nd
213	0,43216	nd	nd
214	0,01569	nd	nd
215	0,11576	nd	nd
216	0,03985	nd	nd
217	0,02083	nd	nd
218	0,033	nd	nd
219	0,02296	nd	nd
220	0,02403	nd	nd
221	0,14872	nd	nd
222	0,02366	nd	nd
223	0,03713	nd	nd
224	0,02116	nd	nd
225	0,02989	nd	nd
226	0,02301	nd	nd
227	>0,5	nd	nd
228	>0,5	nd	nd
229	>0,5	nd	nd
230	0,17755	nd	nd
231	0,0509	nd	nd
232	0,01228	nd	nd
233	nd	nd	nd
234	nd	nd	nd
235	nd	nd	nd
236	nd	nd	nd
237	nd	nd	nd
238	0,05896	nd	nd
239	0,01764	nd	nd
240	0,20943	nd	nd
241	nd	nd	nd
242	0,16457	nd	nd
243	0,028	nd	nd
244	0,02025	nd	nd
245	0,07244	nd	nd
246	0,048	nd	nd
247	0,01607	nd	nd
248	0,04981	nd	nd
249	0,0412	nd	nd
250	0,07951	nd	nd
251	0,07812	nd	nd
252	0,00662	nd	nd
253	0,00758	nd	nd
254	0,01693	nd	nd
255	>0,5	nd	nd
256	0,00889	nd	nd
257	0,00934	nd	nd
258	0,00911	nd	nd
259	>0,5	nd	nd
260	0,05944	nd	nd
261	0,01701	nd	nd
262	0,17622	nd	nd
263	0,02835	nd	nd
264	0,02571	nd	nd

ES 2 588 374 T3

	FL5,12/Bcl 2	Plaquetas caninas	Relación de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ de plaquetas/EC ₅₀ de FL5,12/Bcl-2)
265	0,24417	nd	nd
266	0,01148	nd	nd
267	0,05643	nd	nd
268	0,06822	nd	nd
269	nd	nd	nd
270	0,42893	nd	nd
271	>0,5	nd	nd
272	0,19406	nd	nd
273	0,07001	nd	nd
274	0,15519	nd	nd
275	0,03801	nd	nd
276	0,06218	nd	nd
277	>0,5	nd	nd
278	0,15272	nd	nd
279	0,01623	nd	nd
280	0,24715	nd	nd
281	0,06022	nd	nd
282	0,09216	nd	nd
283	>0,5	nd	nd
284	>0,5	nd	nd
285	>0,5	nd	nd
286	0,27896	nd	nd
287	nd	nd	nd
288	0,06432	nd	nd
289	0,02736	nd	nd
290	0,04468	nd	nd
291	0,05801	nd	nd
292	0,06916	nd	nd
293	0,06806	nd	nd
294	0,05981	nd	nd
295	0,04634	nd	nd
296	0,18237	nd	nd
297	0,01321	nd	nd
298	0,01948	nd	nd
299	0,07725	nd	nd
300	0,06215	nd	nd
301	0,05945	nd	nd
302	0,03238	nd	nd
303	>0,5	nd	nd
304	0,41529	nd	nd
305	>0,5	nd	nd
306	0,00716	nd	nd
307	>0,5	nd	nd
308	>0,5	nd	nd
309	>0,5	nd	nd
310	0,00451	nd	nd
311	0,0334	nd	nd
312	0,01924	nd	nd
313	0,08289	nd	nd
314	0,24014	nd	nd
315	>0,5	nd	nd
316	0,06749	nd	nd
317	0,08309	nd	nd
318	0,07695	nd	nd
319	0,03141	nd	nd
320	0,04158	nd	nd
321	0,02909	nd	nd
322	0,04445	nd	nd
323	0,09208	nd	nd

ES 2 588 374 T3

	FL5,12/Bcl 2	Plaquetas caninas	Relación de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ de plaquetas/EC ₅₀ de FL5,12/Bcl-2)
324	0,13417	nd	nd
325	0,25639	nd	nd
326	0,03509	nd	nd
327	0,00657	nd	nd
328	>0,5	nd	nd
329	0,12652	nd	nd
330	>0,5	nd	nd
331	>0,5	nd	nd
332	>0,5	nd	nd
333	0,10932	nd	nd
334	0,06592	nd	nd
335	0,03897	nd	nd
336	0,00749	nd	nd
337	0,12389	nd	nd
338	0,07113	nd	nd
339	>0,5	nd	nd
340	>0,5	nd	nd
341	>0,5	nd	nd
342	>0,5	nd	nd
343	0,05489	nd	nd
344	0,07147	nd	nd
345	>0,5	nd	nd
346	0,01747	nd	nd
347	0,04681	nd	nd
348	0,0872	nd	nd
349	0,14571	nd	nd
350	0,31119	nd	nd
351	0,34452	nd	nd
352	0,15632	nd	nd
353	0,05828	nd	nd
354	0,0056	nd	nd
355	>0,5	nd	nd
356	>0,5	nd	nd
357	>0,5	nd	nd
358	>0,5	nd	nd
359	>0,5	nd	nd
360	0,10622	nd	nd
361	>0,5	nd	nd
362	0,17126	nd	nd
363	0,08692	nd	nd
364	0,18474	nd	nd
365	>0,5	nd	nd
366	>0,5	nd	nd
367	>0,5	nd	nd
368	>0,5	nd	nd
369	>0,5	nd	nd
370	0,26334	nd	nd
371	>0,5	nd	nd
372	>0,5	nd	nd
374	>0,5	nd	nd
375	>0,5	nd	nd
376	>0,5	nd	nd
377	0,08573	nd	nd
378	>0,5	nd	nd
379	>0,5	nd	nd
380	0,06849	nd	nd
381	0,07185	nd	nd
382	>0,5	nd	nd
383	>0,5	nd	nd

	FL5,12/Bcl 2	Plaquetas caninas	Relación de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ de plaquetas/EC ₅₀ de FL5,12/Bcl-2)
384	0,10121	nd	nd
385	0,05636	nd	nd
386	0,15353	nd	nd
387	0,08652	nd	nd
388	0,08288	nd	nd
389	0,02812	nd	nd
390	0,04118	nd	nd
391	>0,5	nd	nd
392	nd	nd	nd
393	nd	nd	nd
394	nd	nd	nd
395	nd	nd	nd
396	>0,5	nd	nd
397	nd	nd	nd
398	0,33382	nd	nd
399	>0,5	nd	nd
400	0,00847	nd	nd
401	0,00538	nd	nd
402	0,01336	nd	nd
403	0,00292	nd	nd
404	0,00234	nd	nd
405	0,01162	nd	nd
406	0,02046	nd	nd
407	0,0081	nd	nd
408	0,00239	nd	nd
409	0,0012	nd	nd
410	0,01386	nd	nd
411	0,01145	nd	nd
412	0,00948	nd	nd

nd = No determinado

La TABLA 3 muestra la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula I para inhibir funcionalmente la proteína antiapoptótica Bcl-2 en un contexto celular. FL5.12 es una estirpe celular murina prolinfocítica dependiente de IL-3 que sufre apoptosis tras la retirada de IL-3 como resultado de la regulación positiva de las proteínas pro-apoptóticas de la familia Bcl-2 tales como Bim y Puma. La sobreexpresión estable de proteínas proapoptóticas Bcl-2 (FL5.12/Bcl-2) protege contra la apoptosis inducida por la retirada de IL-3 por secuestro de Bim y Puma. (Refs. Harada, *et.al.* PNAS 2004, 101, 15313; Certo, *et.al.* Cancer Cell 2006, 9, 351). La capacidad de los compuestos para destruir las células FL5.12/Bcl-2 tras la retirada de IL-3 es una medida directa de la capacidad de los compuestos para inhibir la función de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Los compuestos de Fórmula I son muy eficaces para destruir las células FL5.12/Bcl-2 con la retirada de IL-3 como se demuestra por los valores bajos de CE₅₀.

Los compuestos de la presente invención se unen a proteínas antiapoptóticas Bcl-2 con una alta afinidad e inhiben potentemente la función de la proteína antiapoptótica Bcl-2 en un contexto celular y por tanto se espera que tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa proteína antiapoptótica Bcl-2.

Se ha desvelado en otra parte (*Cell*, 23 de marzo de 2007, 128, 1173-1176) que la proteína antiapoptótica Bcl-xL es el principal regulador de la supervivencia de las plaquetas circulantes en animales. Las mutaciones genéticas de la proteína Bcl-xL que disminuyen la estabilidad y la semivida de la proteína Bcl-xL provoca una disminución en la supervivencia de las plaquetas y la esperanza de vida en ratones que llevan de estas mutaciones. Un inhibidor farmacológico potente de la Bcl-XL, ABT-737, provoca una disminución dependiente de la concentración, rápida, de las plaquetas después de la inyección en ratones C57BL/6 o en los perros de raza beagle (*Cell*, 23 marzo de 2007, 128, 1173-1176; *Cell Death Differ.* mayo de 2007; 14(5), 943-51). Por tanto, sin quedar limitado por teoría alguna, puede esperarse que los compuestos de la presente invención que tienen afinidad reducida por Bcl-xL muestren niveles más bajos de apoptosis de plaquetas que los compuestos notificados anteriormente con mayor afinidad por Bcl-xL.

El efecto de los compuestos sobre la supervivencia de las plaquetas puede evaluarse directamente *ex vivo* mediante el examen de la viabilidad de las plaquetas caninas aisladas en presencia de diversas concentraciones de compuesto. Los datos de la Tabla 3 muestran que los compuestos de Fórmula I tienen significativamente menos o ningún efecto sobre la viabilidad de las plaquetas aisladas caninas *ex vivo* (mayores valores de EC₅₀) en comparación con los compuestos desvelados anteriormente en el documento PTC US 2004/36770 y el documento PTC US 2004/367911,

como se ejemplifica por ABT-737. Además, la relación de selectividad funcional (CE_{50} de plaquetas caninas: CE_{50} de FL5.12/Bcl-2) para los compuestos de Fórmula I va de 32 a 4849, que es significativamente mayor que la de los compuestos desvelados previamente en el documento PCT US 2004/36770 y el documento PCT US 2004/367911, como se ejemplifica por ABT-737.

5 Dado que los compuestos que tienen la Fórmula I se unen a la proteína antiapoptótica Bcl-2 uniéndose comparativamente menos a la proteína antiapoptótica Bel- X_L , los compuestos tendrían utilidad como medicamentos para el tratamiento del cáncer y las enfermedades autoinmunes e inmunes con reducción del efecto secundario de la trombocitopenia (es decir, circularían con pequeñas cantidades de plaquetas). La implicación de Bel- X_L en la trombocitopenia se desvela en *Cell*, 23 de marzo de 2007, 128, 1173-1176. Como se describe en el presente documento y en otros lugares, un potente inhibidor de Bel- X_L , ABT-737, provoca una disminución dependiente de la dosis de las plaquetas circulantes tras la inyección en ratones C57BL/6 o en perros (*Cell Death Differ.* mayo de 2007; 14(5), 943-51). Los compuestos con afinidad reducida por Bcl- X_L exhiben sustancialmente menos o ninguna disminución de las plaquetas circulantes. Por tanto, sin pretender quedar ligado por teoría alguna, puede esperarse que los compuestos de la presente invención que tienen afinidad reducida por Bcl- X_L muestren niveles más bajos de apoptosis de las plaquetas que los compuestos previamente notificados con mayor afinidad por Bel- X_L . Los datos de CE_{50} de la TABLA 2 muestran los efectos de la administración de compuestos de la presente invención, en comparación con ABT-737, sobre las plaquetas caninas.

20 La implicación de la proteína Bcl-2 en el cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer del cuello uterino, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, las neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o las células B, el melanoma, la leucemia mieloide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón microcítico, la leucemia linfocítica crónica, el mieloma, el cáncer de próstata, el cáncer de bazo y similares se describe en el documento del mismo solicitante PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593 y el documento PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/024636.

30 La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunes y autoinmunes se describe en *Current Allergy and Asthma Reports* 2003, 3, 378-384; *British Journal of Haematology* 2000, 110(3), 584-90; *Blood* 2000, 95(4), 1283-1292; y *New England Journal of Medicine* 2004, 351(14), 1409-1418.

La implicación de la proteína Bcl-2 en la artritis se desvela en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos del mismo solicitante con número de serie 60/988.479.

35 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se desvela en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos del mismo solicitante con número de serie 11/941.196 (ahora Solicitud Publicada de los EE.UU. 20080182845A1).

40 La sobreexpresión de la proteína Bcl-2 se relaciona con la resistencia a la 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 no se limitan a, tipos de tumores sólidos y hematológicos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de linfocitos T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer del cuello uterino, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica (granulocítica), leucemia mieloide crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabella y cuello, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón microcítico y el cáncer de pulmón no microcítico), linfangioendotelio-sarcoma, linfagiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo el linfoma de células B grandes difuso, el linfoma folicular, el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin), neoplasias y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides con origen en los linfocitos T o las células B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mieloide, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de linfocitos T periféricos, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo el cáncer de próstata insensible a hormonas (refractario)), cáncer de recto, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabiomasarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo el cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula I inhiban el crecimiento de células que expresan proteína Bcl-2 derivada de un cáncer o neoplasia pediátricos incluyendo el rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mieloide aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico de células grandes pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide atípico pediátrico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como los tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms pediátrico con histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma infantil, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátricos (tales como la leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor rabdoide del riñón pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y cánceres pediátricos de linfocitos T tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

Los trastornos autoinmunes incluyen el síndrome de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia, enfermedad inmune aguda o crónica asociada al trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad/arteriosclerosis ateromatosa, aterosclerosis, artritis (incluyendo la osteoartritis, la artritis crónica juvenil, la artritis séptica, la artritis de Lyme, la artritis psoriásica y la artritis reactiva), enfermedad ampollar autoinmunitaria, abetalipoproteemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmune aguda asociada al trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), complejo de demencia del SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por el alcohol, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a la espondilitis anquilosante, degeneración de las células del asta anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmune atrófico, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune de tipo 1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hipoglucemia mediada por autoinmunidad, neutropenia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de médula ósea (TMO), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia atrial caótica o multifocal, trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, colestasis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmune 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 variada común (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a la enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva a Coombs, cardiopatía pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmune criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia de la dermatitis, afecciones de la piel, dermatomiositis/enfermedad pulmonar asociada a la polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad intersticial pulmonar inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a los fármacos, eczema, encefalomielititis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo del implante del timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, sepsis por hongos, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmune con bocio (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad injerto contra hospedador, sepsis gramnegativa, sepsis grampositiva, granulomas debidos a microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (EGB), enfermedad de Graves, enfermedad pulmonar asociada a la hemodilución, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo del trasplante de corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hiperkinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad intestinal inflamatoria, diabetes mellitus

dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular isquémico, 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 la IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfocedema, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o sin especificar, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococemia, vasculitis microscópica de los riñones, dolor de cabeza migrañoso, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada a la enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad libre de Royal, miastenia grave, vasculitis microscópica de los riñones, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofas musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo de trasplantes de órganos, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoartrosis, 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, pénfigo, 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 cambios de la piel), síndrome de perfusión posterior, síndrome de bomba posterior, síndrome post miocardiopatía, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema 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 secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial postinflamatoria, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia QRS regular estrecha, enfermedad de Reiter, enfermedad renal sin especificar, hipertensión renovascular, lesión por reperusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada a la artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome séptico, choque séptico, artropatías seronegativas, estado de choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a la enfermedad de Sjogren, síndrome de Sjogren, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo del trasplante de intestino delgado, autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, ictus, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada al lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica, LLA de linfocitos T o FAB, enfermedad/artritis de Takayasu, Telangiectasia, enfermedades mediadas de tipo Th2 y de tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome del choque tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo 2 (hepatitis de anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía con colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, sepsis urinaria, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, vitíligo, hepatopatía aguda, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella y similares.

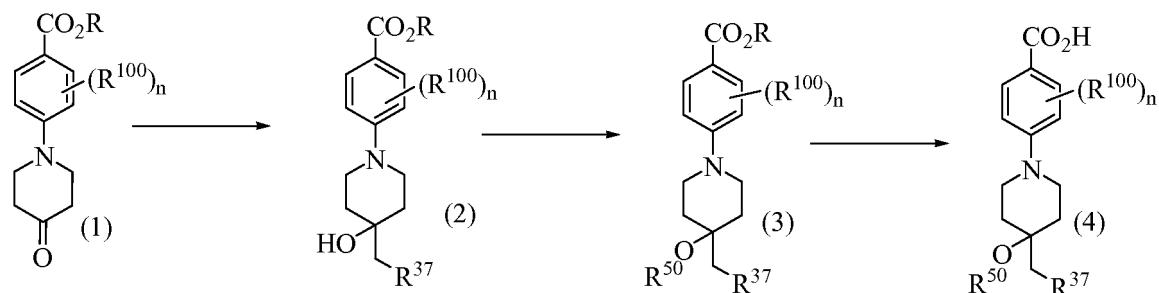
50 *Esquemas y Experimental*

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

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-borabiciclo(3,3,1)nonano; Boc significa *tert*-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa 1,4-ftalazinediil éter dietílico hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno; 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 DMSO; 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; EDACHCl significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-étilcarbodiimida; Fmoc

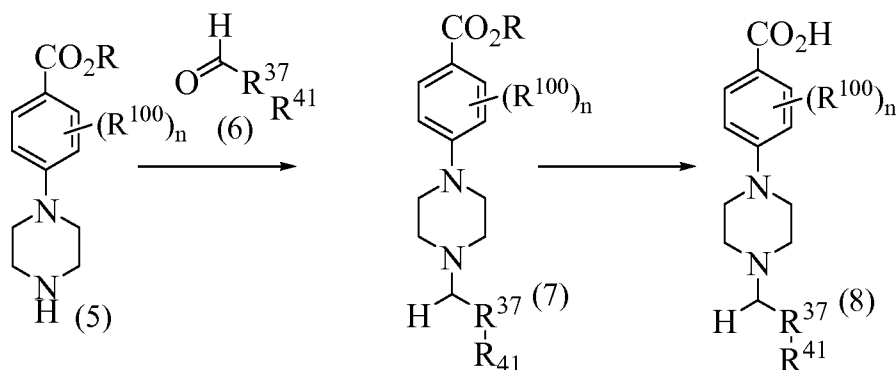
significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa metilpoliestiren cianobrohidruo de trietilamonio mocoporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

ESQUEMA 1



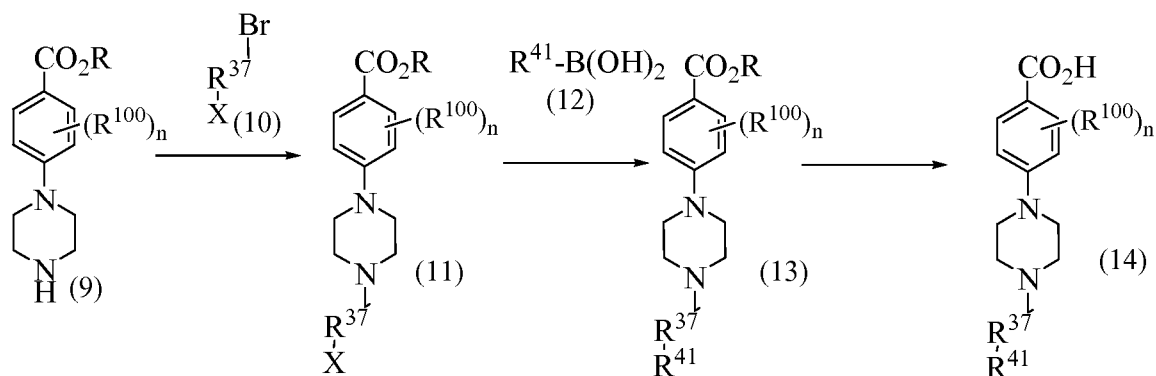
Los compuestos de Fórmula (4) pueden prepararse como se muestra en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar compuestos de Fórmula (1), que son representativos de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de Fórmula (1) donde R es alquilo, R¹⁰⁰ es como se describe para los sustituyentes en R²⁶, y n es 1, 2 o 3; pueden convertirse en compuestos de Fórmula (2) usando R³⁷CH²MgX¹, donde X¹ es un haluro, en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, éter o tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (3) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (2) usando una base fuerte tal como NaH y R⁵⁰X², donde X² es un haluro y R^{50a} es como se describe en el presente documento. Los compuestos de Fórmula (3), cuando se tratan con NaOH o LiOH acuoso, proporcionaran compuestos de Fórmula (4).

ESQUEMA 2



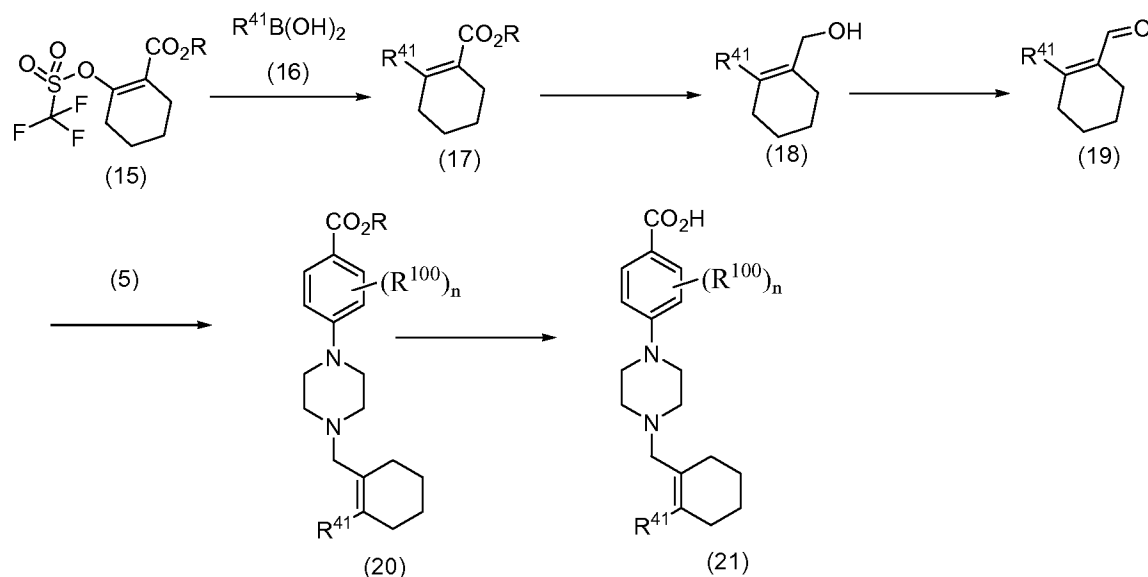
Como se muestra en el ESQUEMA 2, los compuestos de Fórmula (5) pueden hacerse reaccionar con compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (7). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruo sódico, cianoborohidruo sódico, triacetoxiborohidruo sódico, cianoborohidruo soportado por polímero y similares. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, metanol, tetrahidrofurano y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (8) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (7) como se describe en el ESQUEMA 1, y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar compuestos de Fórmula (1).

ESQUEMA 3



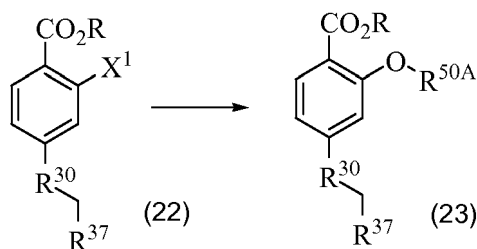
- 5 Los compuestos de Fórmula (9), cuando se hacen reaccionar con un compuesto de Fórmula (10) donde X es un haluro o triflato y una base proporcionará un compuesto de Fórmula (11). Las bases útiles en la reacción incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares. Los compuestos de Fórmula (13), donde R^{41} es como se describe en el presente documento para los sustituyentes en R^{37} , pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (11) y compuestos de Fórmula (12) usando condiciones de acoplamiento Suzuki conocidas por los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (14) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (13) como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 4



- 20 Como se muestra en el ESQUEMA 4, los compuestos de Fórmula (17) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (15) y los compuestos de Fórmula (16), donde R es alquilo y R^{41} es como se describe en el presente documento, usando condiciones de acoplamiento Suzuki conocidas por los expertos 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 limitarse a, éter dietílico o THF. Los compuestos de Fórmula (19) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (18) usando peryodinano de Dess-Martin o condiciones de oxidación de Swern conocidas por los expertos 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 para proporcionar compuestos de Fórmula (20). Los ejemplos de agentes reductores incluyen borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro soportado por polímero y similares. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como, pero sin limitarse a 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 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 5

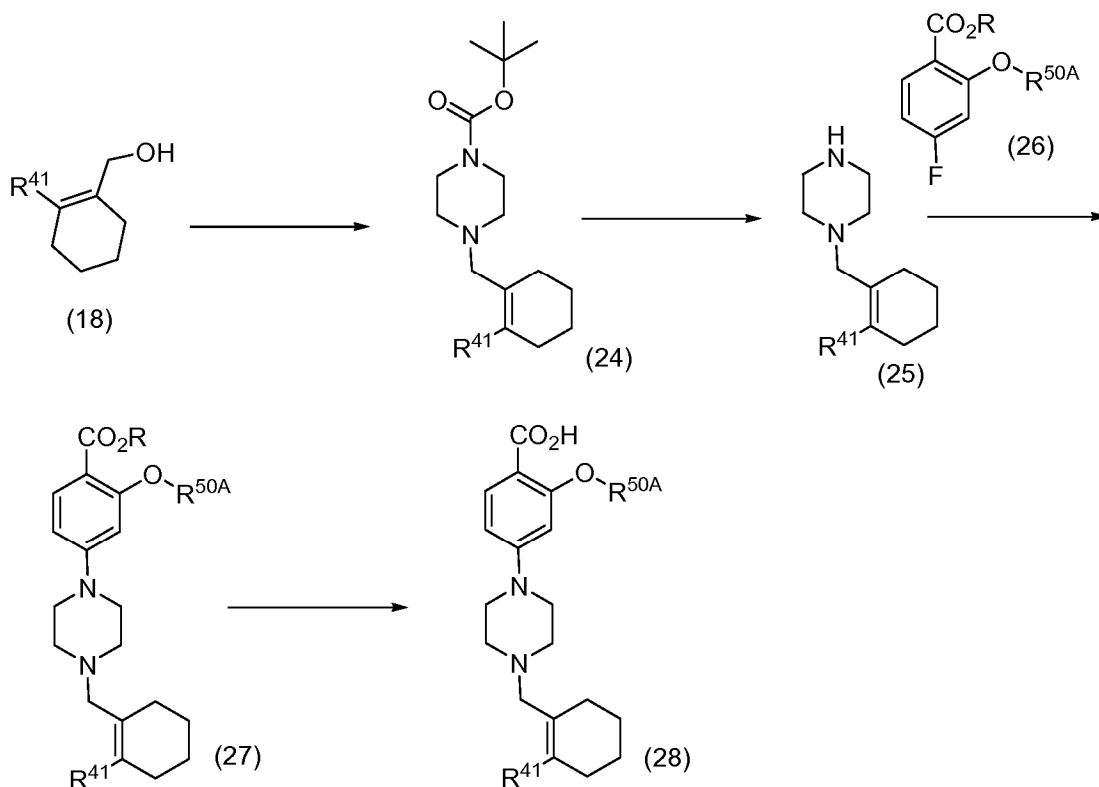


5 Como se muestra en el ESQUEMA 5, los compuestos de Fórmula (22), donde R es alquilo, pueden convertirse a los compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar el precedente, donde X¹ es Cl, Br, I o CF₃SO₃⁻, y los compuestos de Fórmula R^{50A}-OH y un catalizador, con o sin una primera base. Los ejemplos de catalizadores incluyen un complejo trifluorometanosulfonato de cobre (I) tolueno, PdCl₂, Pd(OAc)₂, y Pd₂(dba)₃. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ y mezclas de las mismas.

10 Los compuestos de Fórmula (22) también pueden convertirse a los compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar el precedente, cuando X¹ es Cl, F o NO₂, y los compuestos de Fórmula R^{50A}-OH con una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ y mezclas de las mismas.

15

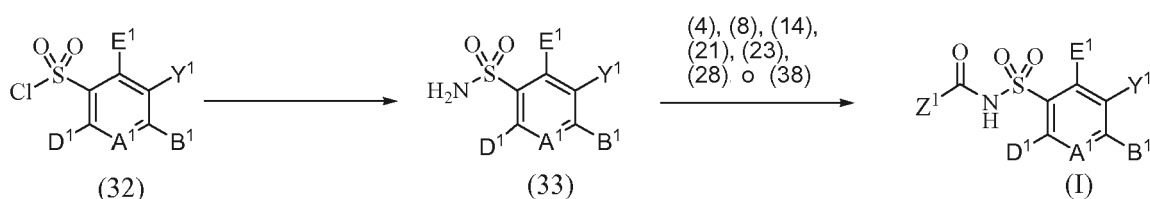
ESQUEMA 6



20 Los compuestos de Fórmula (18) pueden hacerse reaccionar con cloruro de mesilo y una base, tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, seguido de N-t-butoxicarbonilpiperazina, para proporcionar los compuestos de Fórmula (24). Los compuestos de Fórmula (25) pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula (24) con trietilsilano y ácido trifluoroacético. Los compuestos de Fórmula (25) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de Fórmula (26) y HK₂PO₄ para proporcionar los compuestos de Fórmula (27) en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, dimetilsulfóxido. Los compuestos de Fórmula (28) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (27) como se describe en el ESQUEMA 1 y pueden usarse como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

25

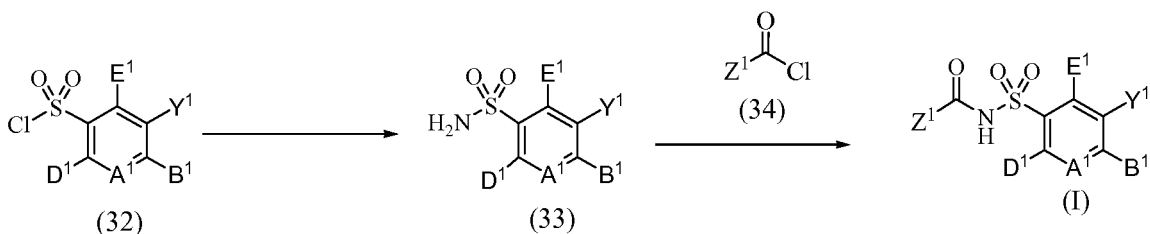
ESQUEMA 7



- 5 Como se muestra en el ESQUEMA 7, los compuestos de Fórmula (32), que pueden prepararse como se describe en el presente documento, pueden convertirse a los compuestos de Fórmula (33) haciendo reaccionar el precedente con amoníaco. Los compuestos de Fórmula (33) pueden convertirse a los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar el precedente y los compuestos de Fórmula (4), (8), (14), (21), (23), (28) o (38) y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Los ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen clorhidrato de
- 10 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.

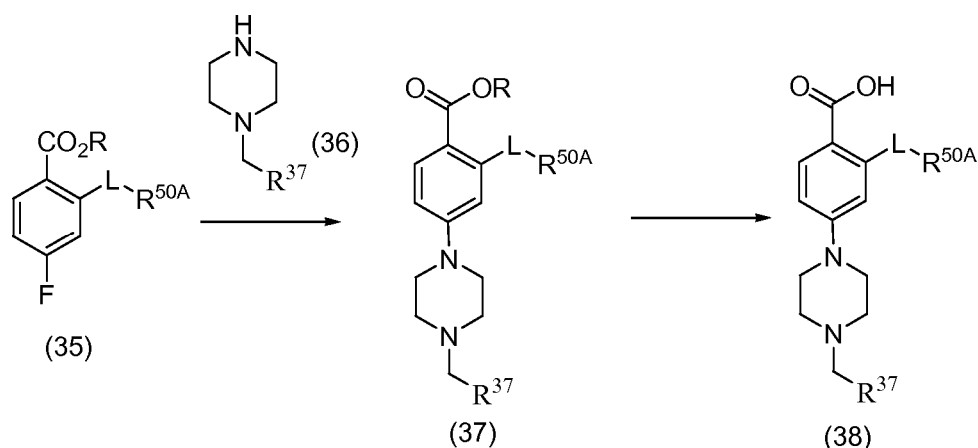
ESQUEMA 8

15



- Los compuestos de Fórmula (33), preparados como se describe en el ESQUEMA 7, también pueden convertirse a los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar el precedente y los compuestos de Fórmula (34) y una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen, pero no se limitan a, hidruro sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina y mezclas de las mismas.
- 20

ESQUEMA 9

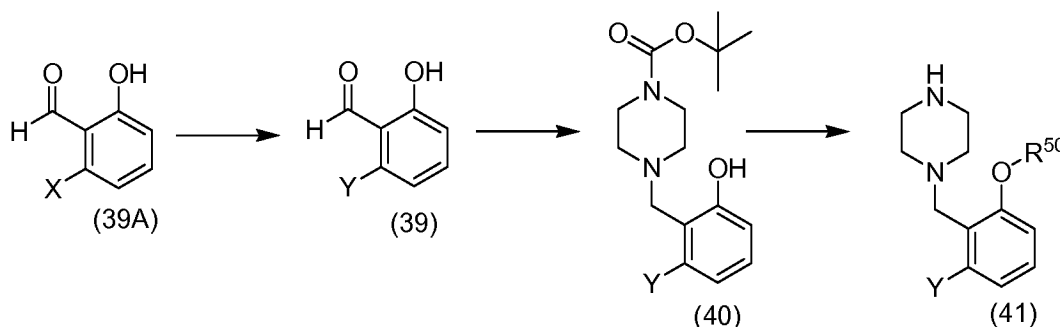


25

- Como se muestra en el ESQUEMA 9, los compuestos de Fórmula (35), donde L es un enlace, alquilo, O, S, S(O), S(O)₂, NH, etc., pueden hacerse reaccionar con los compuestos de Fórmula (36), para proporcionar los compuestos de Fórmula (37). La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente, tal como, pero sin limitarse a, dimetilsulfóxido, y puede requerir el uso de una base, tal como, pero sin limitarse a, fosfato potásico, carbonato potásico 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 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).
- 30

35

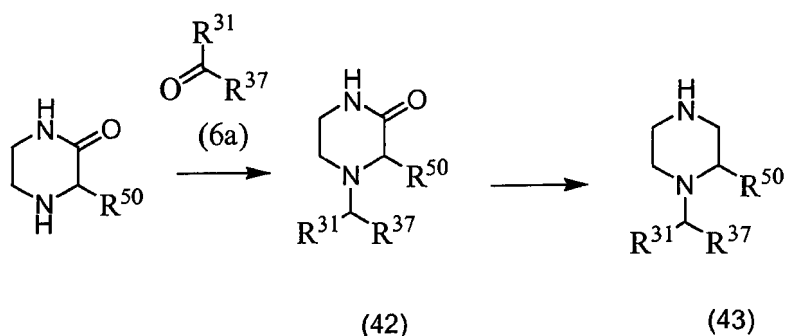
ESQUEMA 10



5 Los compuestos de Fórmula (39), donde Y es como se describe en el presente documento para sustituyentes en R^{37} ,
 pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (39A) donde X es un haluro o triflato, y $Y-B(OH)_2$ usando
 condiciones de acoplamiento Suzuki conocidas por los expertos en la materia y fácilmente disponibles en la
 bibliografía. Los compuestos de Fórmula (39) pueden hacerse reaccionar con un piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo
 y un agente reductor, tal como, triacetoxiborohidruro sódico para proporcionar los compuestos de Fórmula (40). La
 10 reacción se realiza típicamente en un disolvente, tal como, pero sin limitarse a, cloruro de metileno. Los compuestos de
 Fórmula (41) pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula (40) haciendo reaccionar el último con $R^{50}X$,
 donde X es un haluro y NaH en un disolvente, tal como N,N-dimetilformamida y después 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 9 donde CH_2R^{37} es como se muestra en la Fórmula (41).

15

ESQUEMA 11



20 Como se muestra en el ESQUEMA 11, pueden hacerse reaccionar piperazin-2-onas sustituidas donde R^{50} es alquilo,
 con los compuestos de Fórmula (6a) y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico en diclorometano para
 proporcionar los compuestos de Fórmula (42). Los compuestos de Fórmula (42) pueden reducirse a los compuestos
 de Fórmula (43) usando un agente reductor, tal como, pero sin limitarse a, hidruro de litio y aluminio en un disolvente,
 tal como, pero sin limitarse a tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (43) pueden usarse como se describe en el
 25 Esquema 9 donde CH_2R^{37} es como se muestra en la Fórmula (43).

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente
 comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los ejemplos ejemplificados se
 nombraron usando ACD/ChemSketch Version 5,06 (5 de junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc.,
 Toronto, Ontario), o ChemDraw® Ver. 9,0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los intermedios se nombraron usando
 30 ChemDraw® Ver. 9,0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Los Ejemplos 1-23 27-39, 41-43, 47-49, 60-61, 66, 77-94, 110-124, 133, 137-139, 152-169, 395, 402, 460 y 467-481
 son ejemplos de referencia.

35

Ejemplo 1

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-fen
 oxibenzamida

40

Ejemplo 1A

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

- 5 Se agitaron combinados 4'-clorobifenil-2-carbaldehído (Ejemplo 27C) (4,1 g), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,23 g) y triacetoxiborohidruro sódico (5,61 g) en CH₂Cl₂(60 ml) durante 24 horas. La reacción se detuvo con metanol y se vertió en éter. La solución se lavó con agua y salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-25 %/hexanos.

10 **Ejemplo 1B**

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

- 15 El Ejemplo 1A (3,0 g) y trietilsilano (1 ml) se agitaron en CH₂Cl₂ (30 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml) durante 2 horas, y la reacción se concentró, y después se recogió en éter y se concentró de nuevo. El producto se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 1C

20 4-fluoro-2-fenoxibenzoato de metilo

2-2-Bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1 g), fenol (0,565 g), carbonato de cesio (1,96 g), complejo triflato de cobre (I) tolueno (0,087 g) y acetato de etilo (0,034 ml) en tolueno (12 ml) se agitaron a 110 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % /hexanos.

25

Ejemplo 1D

30 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo, Ejemplo 1C (630 mg), Ejemplo 1B, y K₂CO₃ (707 mg) se agitaron en dimetilsulfóxido a 125 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

Ejemplo 1E

35 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

El Ejemplo 1D (600 mg) se agitó en 25 ml 2:1 de dioxano/NaOH 1 M a 60 °C durante 24 horas. La solución se enfrió y se ajustó a pH 4 con una solución de NaH₂PO₄ y HCl concentrado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró.

40 **Ejemplo 1F**

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

- 45 4-Fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,18 g), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en tetrahidrofurano (30 ml) durante 24 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaH₂PO₄ solución y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se trituró a partir de acetato de etilo.

Ejemplo 1G

50 4- {4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

- 55 El Ejemplo 1E (90 mg), Ejemplo 1F (45 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (65 mg) y 4-dimetilaminopiridina (22 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (4 ml) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-100 %/hexanos. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,86 (d a, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,37 (s a, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,34 (s a, 4H), 1,91 (s a, 4H), 1,64 (d a, 2H), 1,29 (m, 3H).

60 **Ejemplo 2**

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida

65

Ejemplo 2A

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

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

10 **Ejemplo 2B**

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 7,54 (d, 1H), 7,46 (m, 8H), 7,36 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,55 (d, 2H), 6,30 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (s a, 4H), 2,96 (d, 2H), 2,32 (s a, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

20 **Ejemplo 3**

2-(benciloxi)-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)benzamida

25 **Ejemplo 3A**

2-(benciloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

- 30 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,00 g), bromuro de bencilo (1,54 ml) y carbonato de cesio (4,60 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitaron durante 24 horas. La reacción se recogió en éter y se lavó con una solución 1 M de NaOH y salmuera, después se concentró para dar el producto puro.

Ejemplo 3B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 3C

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 1E.

45 **Ejemplo 3D**

2-(benciloxi)-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)benzamida

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 3C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,90 (s a, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,33-7,55 (m, 12H), 7,18-7,27 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,86 (d a, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,34 (s a, 4H), 1,91 (s a, 2H), 1,64 (d a, 2H), 1,29 (m, 3H).

55 **Ejemplo 4**

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-(2-feniletoksi)benzamida

60 **Ejemplo 4A**

4-fluoro-2-fenetoxibenzoato de metilo

- 65 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,00 g) y alcohol fenético (0,64 ml) se añadieron a trifetilfosfina (1,54 g) y diisopropilazodicarboxilato (1,04 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

Ejemplo 4B

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 4C

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 4B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 4D

15 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(2-feniletoksi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 4C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,75 (s a, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,20-7,40 (m, 8H), 6,53 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,85 (d a, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,25 (m, 8H), 3,13 (t, 2H), 2,36 (s a, 4H), 2,21 (s a, 2H), 1,62 (d a, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,17 (m, 1H).

20

Ejemplo 5

25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(feniltio)benzamida

Ejemplo 5A

30 4-fluoro-2-(feniltio)benzoato de metilo

Ácido 5-fluoro-2-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,00 g), 2-(feniltio)isoindolin-1,3-diona (0,86 g) y (2-hidroxi-3,5-diisopropilbenzoiloxi)cobre (0,29 g) se agitaron en dioxano (15 ml) a 50 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

35

Ejemplo 5B

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 5A en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 5C

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

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 5B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 5D

50 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(feniltio)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 5C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,15-7,50 (m, 14H), 6,73 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 2,94 (s a, 4H), 2,30 (s a, 4H), 1,64 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

55

Ejemplo 6

60 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(feniltio)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 5C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 7,65 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,33-7,48 (m, 12H), 7,24 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,17 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,92 (s a, 4H), 2,25 (s a, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

65

Ejemplo 7

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(feniltio)benzamida

5

Ejemplo 7A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metil-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 7B

15 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(feniltio)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 5C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,20 (s a, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,95 (dd, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,31-7,51 (m, 10H), 7,12-7,26 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,07 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,32 (m, 6H), 2,88 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 1,91 (m, 2H).

20

Ejemplo 8

25 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-(fenilsulfonil)benzamida

Ejemplo 8A

30 4-fluoro-2-(fenilsulfonil)benzoato de metilo

El Ejemplo 5A (0,30 g) y KMnO₄ (1,80 g) se agitaron en ácido acético (40 ml) a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50 %/hexanos.

35

Ejemplo 8B

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 8A en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 8C

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

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 8B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 8D

50 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-(fenilsulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 8C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,95 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,11 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,39 (m, 6H), 3,19 (m, 6H), 2,37 (s a, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

55

Ejemplo 9

60 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-(fenilsulfonil)benzamida

Ejemplo 9A

65 4-fluoro-2-(fenilsulfonil)benzoato de metilo

Se añadió en porciones OXONE® (Dupont) (5,60 g) durante 1 hora al Ejemplo 5A (1,00 g) en una mezcla de ácido acético (30 ml), agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución de Na₂S₂O₃, agua, y salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25 %/hexanos.

5

Ejemplo 9B

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 9A en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 9C

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

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 9B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 9D

20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(fenilsulfinil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 9C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 8,51 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,48 (m, 8H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,34 (m, 6H), 3,27 (t, 2H), 2,74 (s a, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

25

Ejemplo 10

30 2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 10A

35 2-bencil-4-fluorobenzoato de metilo

Ácido 5-fluoro-2-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,00 g), bromuro de bencilo (0,50 ml), K₂CO₃ (1,75 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (PdCl₂(dppf)) (0,17 g) se agitaron en tetrahydrofurano (20 ml) a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2 %/hexanos.

40

Ejemplo 10B

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

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 10A en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 10C

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 10B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 10D

55 2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 10C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,38-7,56 (m, 10H), 7,25 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,37 (d, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,20 (s a, 4H), 2,44 (s a, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

60

Ejemplo 11

2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benz amida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 10C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 7,48 (m, 6H), 6,88 (m, 6H), 6,62 (m, 6H), 6,42 (dd, 2H), 3,83 (dd, 4H), 3,24 (m, 6H), 2,96 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,18 (m, 4H).

Ejemplo 12

2-bencil-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benz amida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 10C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,90 (s a, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,48 (m, 7H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,97 (dd, 2H), 6,86 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,04 (m, 5H), 3,72 (m, 4H), 3,56 (m, 2H), 3,40 (m, 8H), 3,21 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 13

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-(2-f eniletíl)benz amida

Ejemplo 13A

4-fluoro-2-fenetilbenzoato de metilo

30 2-Bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,00 g), ácido (E)-estirilborónico (0,89 g), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,50 g) y K₃PO₄ (2,28 g) se agitaron en dioxano (17 ml) a 90 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 1-5 %/hexanos. El producto en metanol (10 ml) se añadió a Pd al 5 %-C de hielo reciente al 20 % en peso y se agitó 4 días con H₂ en una botella de presión. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró.

Ejemplo 13B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 13A en el Ejemplo 1D.

40

Ejemplo 13C

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

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 13B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 13D

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenetil-benz amida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 13C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 8,62 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,35-7,52 (m, 6H), 7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 4H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,11 (s a, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,38 (s a, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,54 (d, 2H), 1,23 (m, 2H).

55

Ejemplo 14

2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fe nil}sulfonil)benz amida

60

Ejemplo 14A

2-(bencilamino)-4-fluorobenzoato de metilo

65

2-Amino-4-fluorobenzoato de metilo (0,90 g), benzaldehído (0,54 ml), triacetoxiborohidruro sódico (1,58 g) y ácido

acético (0,3 ml) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitaron durante 3 horas. La reacción se detuvo con metanol, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 %/hexanos.

Ejemplo 14B

5 2-(bencilamino)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 14A en el Ejemplo 1D.

10 **Ejemplo 14C**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 14B en el Ejemplo 1E.

15 **Ejemplo 14D**

2-(bencilamino)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 14C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 8,58 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,43 (m, 4H), 7,20-7,29 (m, 8H), 6,15 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,12 (s a, 4H), 2,39 (s a, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

25 **Ejemplo 15**

2-anilino-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

30 **Ejemplo 15A**

4-fluoro-2-(fenilamino)benzoato de metilo

35 2-Bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,00 g), anilina (0,47 ml), acetato de paladio (II) (0,048 g), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,214 g) y Cs₂CO₃ (2,08 g) en tolueno (12 ml) se agitaron a 90 °C durante 24 horas. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-50 %/hexanos.

40 **Ejemplo 15B**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 15A en el Ejemplo 1D.

45 **Ejemplo 15C**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 15B en el Ejemplo 1E.

50 **Ejemplo 15D**

2-anilino-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 15C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 8,56 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,25 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,38 (dd, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,37 (s a, 4H), 3,12 (s a, 4H), 2,41 (s a, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (d a, 2H), 1,23 (m, 4H).

60 **Ejemplo 16**

2-anilino-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 15C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en EXMAPLE 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 3H), 7,27 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,05 (s a, 4H), 2,93 (d, 2H), 2,37 (s a, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

5

Ejemplo 17

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfo nil)benzamida

10

Ejemplo 17A

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

15 Ácido metil 4-bromo-2-metoxibenzoico (700 mg), Ejemplo 1B (983 mg), K₃PO₄ (909 mg), tris(dibencilideneacetono)dipaladio (0) (78 mg), y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (102 mg) se agitaron en 1,2-dimetoxietano (10 ml) a 80 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20-50 %/hexanos.

Ejemplo 17B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 17A en el Ejemplo 1E.

25

Ejemplo 17C

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-metoxi-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfo nil)benzamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 17B en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,81 (s a, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,20-7,54(m, 10H), 6,52 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,27 (s a, 4H), 2,39 (s a, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (d a, 2H), 1,27 (m, 4H).

Ejemplo 18

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)s ulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 18A

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enecarboxilato de metilo

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

Ejemplo 18B

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

55 El Ejemplo 18A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (2 g) en 2:1 1,2-dimetoxietano/metanol (600 ml) se calentaron a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter (4x 200 ml) y la mezcla se filtró. La solución de éter combinada se concentró para dar el producto.

Ejemplo 18C

60 (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

65 A una mezcla de LiBH₄ (13 g), el Ejemplo 18B (53,8 g) y éter (400 ml), se le añadió lentamente metanol (25 ml) mediante una jeringuilla. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se detuvo con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo por éter (3x 100 ml). Los extractos se secaron y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30 %/hexanos.

Ejemplo 18D

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

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por piperazina y el Ejemplo 1C por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 18E

- 10 2-bromo-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se añadió MsCl (7,5 ml) mediante jeringuilla al Ejemplo 18C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se añadió el Ejemplo 18D (25 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20 %/hexanos.

Ejemplo 18F

- 20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El Ejemplo 18E (500 mg), fenol (195 mg), Cs₂CO₃ (674 mg), 1-naftoico ácido (356 mg), complejo de triflato de cobre (I) - tolueno (45 mg), acetato de etilo (0,016 ml) y tamices moleculares de 4Å (50 mg) en tolueno (2 ml) se agitaron a 105 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se recogió en acetato de etilo (100 ml) y agua (40 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 2x con una solución de Na₂CO₃ y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 %/hexanos.

Ejemplo 18G

- 30 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 18F en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 18H

- 35 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-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 18G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,06 (dd, 2H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,13 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,06 (m, 7H), 0,94 (s, 3H).

Ejemplo 19

- 45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)-amino]-3-nitrofenil} sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 19A

- 50 5,5-dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 4,4-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 19B

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 19A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 19C

(2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metanol

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 19B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 19D

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18C por el Ejemplo 19C en el Ejemplo 18E.

Ejemplo 19E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 19D en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 19F

15 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 19E en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 19G

20 4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil} sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 19F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s a, 1H), 8,71(m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,08 (m, 4H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 20

30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 20A

35 2-(1H-indazol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

40 Se agitaron 2,4-difluorobenzoato de etilo (1,14 g), K₃PO₄ (1,30 g) y 5-hidroxiindazol (0,90 g) a 110 °C en diglima (12 ml) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió en éter. La solución se lavó tres veces con una solución 1 M de NaOH y salmuera y se secó. Después, la solución se concentró y el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 %/hexanos.

Ejemplo 20B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18D por N-t-butoxicarbonilpiperazina en el Ejemplo 18E.

Ejemplo 20C

50 1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

55 Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 20B en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 20D

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

60 El Ejemplo 20A (330 mg), el Ejemplo 20C (335 mg) y el HK₂PO₄ (191 mg) se agitaron en dimetilsulfóxido (5 ml) a 140 °C durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 %/hexanos.

65

Ejemplo 20E

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 20D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 20F

10 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-([4-([3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 20E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,03 (s a, 1H), 11,25 (s a, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,96 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 21

20 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 21A

25 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 4-amino-N-metilpiperidina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 21B

30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-5-iloxi)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 20 y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,80 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,35 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,09 (s, 6H).

Ejemplo 22

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-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)benzamida

Ejemplo 22A

45 4-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)benzoato de etilo

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 5-hidroxiindazol por 5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 22B

55 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)benzoato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20A por el Ejemplo 22A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 22C

60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-iloxi)benzoico ácido

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 22B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 22D

65 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-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 22C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,95 (s a, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,60(d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,61 (s a, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 23

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-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 22C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s a, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 1,17 (m, 3H), 1,08 (m, 4H), 0,95 (s, 3H).

Ejemplo 24

4-(4-{[4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 24A

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

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

Ejemplo 24B

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

El Ejemplo 24A (14,5 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,88 g) CsF (12,2 g), y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) se agitaron a 70 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El producto en bruto se recogió en acetato de etilo (250 ml), se lavó con NaOH 1 M 3x y salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

Ejemplo 24C

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 24B y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por pirrolidona en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 24D

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

Se añadió DIBAL en hexanos (1 M, 5,9 ml) a Ejemplo 24C (650 mg) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C, y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición lenta de metanol (2 ml) y NaOH 1 M (10 ml) y la solución resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 24E

4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-2-carbaldehído

Se añadió peryodiano de Dess-Martin (1,30 g) al Ejemplo 24D (770 mg) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con trietilamina al 1 % en acetato de etilo al 25 %/hexanos.

Ejemplo 24F

2-(1 H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 5-hidroxiindazol por 4-hidroxiindol y 2,4-difluorobenzoato de metilo 2,4-difluorobenzoato por 2,4-difluorobenzoato de metilo en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 24G

- 10 *tert*-butilo 4-(3-(1H-indol-4-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 24F por el Ejemplo 20A y *tert*-butilo piperazin-1- carboxilato por el Ejemplo 20C en el Ejemplo 20D.

- 15 **Ejemplo 24H**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 24G en el Ejemplo 1B.

- 20

Ejemplo 24I

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2carboxaldehído por el Ejemplo 24E y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 24H en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 24J

- 30 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 24I en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 24K

- 35

4-(4-([4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 24J en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 (s a, 1H), 11,26 (s, 1H), 10,68 (s a, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,35 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,38 (m, 3H), 3,85 (dd, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,24 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

- 45 **Ejemplo 25**

4-(4-([4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletel)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

- 50 **Ejemplo 25A**

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

- 55 A una solución de óxido de (metoximetil)difenilfosfina (1,62 g) en 40 ml de tetrahidrofurano a -78 °C, se le añadió diisopropilamida de litio (2 M, 3,3 ml) y después de agitarse 3 minutos, se añadió el Ejemplo 24B (1,57 g) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron NaH (230 mg) y 40 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se vertió en una solución de NaH₂PO₄. La solución resultante se extrajo dos veces con éter, y los extractos combinados se lavaron dos veces con agua y salmuera y se concentraron. La mezcla en bruto de éteres de enol se recogió en HCl 1 M (50 ml) y dioxano (50 ml) y se agitó a 60 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se vertió en una solución de NaHCO₃. La solución resultante se extrajo dos veces con éter y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El producto se usó sin purificación adicional.
- 60

Ejemplo 25B

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

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 25A y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por pirrolidona en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 25C

- 10 (4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metanol

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 24C por el Ejemplo 25B en el Ejemplo 24D.

Ejemplo 25D

- 15 4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-carbaldehído

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 24D por el Ejemplo 25C en el Ejemplo 24E.

- 20 **Ejemplo 25E**

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2 carboxaldehído por el Ejemplo 25D y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 24H en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 25F

- 30 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 25E en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 25G

- 35 4-(4-([4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-ilet)il)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 25F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,47 (t, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,22 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,26 (s, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,10-3,24 (m, 11H), 2,97 (m, 4H), 2,31 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 26

- 45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 26A

- 50 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 5-hidroxiindazol por 5-hidroxiindol en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 26B

- 55 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20A por el Ejemplo 26A en el Ejemplo 20D.

- 60 **Ejemplo 26C**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 26B en el Ejemplo 1E.

- 65

Ejemplo 26D

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

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metil-amina por 1-ciclopentilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 26E

- 10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopentilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26D en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,04 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,50-1,70 (m, 6H), 1,38 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 27

- 20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]-3-isobutilpiperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil} sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 27A

- 25 2-bromo-4-metilpentanoato de metilo

- 30 A HBr concentrado (48 %) (20 ml) en agua (214 ml), se le añadió KBr (17,6 g, enfriado a 0 °C), después nitrito sódico (5,2 g) todo de una vez, después DL-leucina (5,2 g) en unas pocas porciones. La reacción se agitó mecánicamente a 0 °C durante 1,5 horas, después se extrajo 2 x con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el aceite resultante se disolvió en CH₂Cl₂/metanol y se trató con (TMS)CHN₂ 2,0 M en éter (30 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 97,5/2,5 de hexano/acetato de etilo.

Ejemplo 27B

3-isobutilpiperazin-2-ona

- 40 El Ejemplo 27A (2,2 g) se añadió gota a gota en etanol (15 ml) durante un periodo de 2,5 horas a una solución sometida a reflujo agitada de etano-1,2-diamina (13,2 ml) en etanol (60 ml). El calentamiento se continuó durante otras 2,5 horas, después se añadió NaOEt en etanol (21 % por peso, 4,0 ml) y se calentó durante otros 90 minutos. La reacción se enfrió después y se concentró. Después de la trituración con éter, el compuesto del título se usó sin purificación.

Ejemplo 27C

4'-clorobifenil-2-carbaldehído

- 50 A 2-bromobenzaldehído (2,3 ml) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,35 g) en tolueno (50 ml), se les añadieron ácido 4-clorofenilborónico (4,0 g) y Na₂CO₃ 2 M (70 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando 97,5/2,5 de hexano/acetato de etilo.

Ejemplo 27D

4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-2-ona

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 27B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 27E

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

65

A una solución del Ejemplo 27D en tetrahidrofurano (3,6 ml) se le añadió un complejo borano- sulfuro de metilo (10 M en tetrahidrofurano) (0,24 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, después se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió cuidadosamente metanol (5 ml) y la mezcla se agitó en frío durante 75 minutos. Después, se añadió HCl 4 N en dioxano (0,65 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 60 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió NH₄OH 1 N (2,6 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Después, la reacción se concentró, se volvió a disolver en metanol, se concentró, se volvió a disolver en tolueno y se concentró. Los sólidos en bruto se suspendieron en CHCl₃/metanol, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

10 **Ejemplo 27F**

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 27E en el Ejemplo 1D.

15

Ejemplo 27G

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-isobutilpiperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 27F en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 27H

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]-3-isobutilpiperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

25

El Ejemplo 27G (13 mg), el Ejemplo 1F (7 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (8 mg) y 4-dimetilaminopiridina (5 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (1 ml) durante 24 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10μ, y que eluyó con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que dio el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,62 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,40 (s a, 1H), 4,70 y 4,15 (ambos v s a, total 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,60 (v s a, 1H), 3,32, 3,27, 3,24, 3,06 (todo m, total 11H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,30 (m, 4H), 0,70 (m a, 6H).

30

35

Ejemplo 28

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il)fenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por 4-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-il)benzenosulfonamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,87 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,54 (m, 7H), 7,35 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,22, 3,00, 2,85 (todo v s a, total 6H), 2,62 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

45

Ejemplo 29

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)fenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1EG y Ejemplo 1F por 4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)benzenosulfonamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,87 (s a, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,58 (s a, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,32 (m, 5H), 7,08 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,80 (s a, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (todo s a, total 6H), 2,75 (dd, 1H), 2,28 (d, 1H), 1,08 (d, 3H).

55

Ejemplo 30

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidín-1-il)fenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por 4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidín-1-il)benzenosulfonamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,62 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 7,08 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (todo s a, total 6H), 1,32 (s, 6H).

65

Ejemplo 31

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por 4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)benzenosulfonamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,98 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (todo s a, total 6H).

10

Ejemplo 32

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxy-N-[[2-(2-piperidin-1-iletoksi)fenil]sulfonil]benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1EG y el Ejemplo 1F por 2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)benzenosulfonamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 8,95 (s a, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 5H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,40 (m, 3H), 3,80 (s a, 1H), 3,40, 3,20 3,00, 2,90 (todo v m a, total 13H), 1,63 (m, 5H), 1,27 (v s a, 1H).

20

Ejemplo 33

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[3-(((1-etilpirrolidin-2-il)metil)amino)carbonil]-4-metoxifenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1EG y el Ejemplo 1F por N((1-etilpirrolidin-2-il)metil)-2-metoxi-5-sulfamoilbenzamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,10 (m, 5H), 7,09 (dd, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,39 (s a, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s a, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,55-2,80 (envoltura, 10H), 2,12 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

30

Ejemplo 34

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1-naftiloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

35

Ejemplo 34A

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

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 34B

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

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E el Ejemplo 34A y fenol por 1-naftol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 34C

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

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 34B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 34D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1-naftiloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

55

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 34C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,82 (s a, 1H), 9,50 (s a, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 8H), 7,38 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s a, 1H), 3,27 (m, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (todo s a, total 6H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

65

Ejemplo 35

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2-naftiloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

5

Ejemplo 35A

1-(difluorometilsulfonyl)-2-fluorobenceno

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por 2-naftol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 35B

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

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 35A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 35C

20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2-naftiloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 35B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,80 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,69 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,37 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s a, 1H), 3,27 (m, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (todo s a, total 6H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

25

Ejemplo 36

30 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}-2-(2-naftiloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 35B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,80 (s a, 1H), 9,61 (s a, 2H), 8,57 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (m, 6H), 7,40 (m, 5H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s a, 1H), 3,40 (m, 8H), 3,30-2,80 (envoltura, 10H), 1,92 (m, 2H).

35

Ejemplo 37

40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2-naftiloxi)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 35B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,82 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,50 (m, 7H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,78 (s a, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,22, 3,02, 2,85 (todo s a, total 6H), 3,15 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

45

Ejemplo 38

50 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}-2-(quinolin-7-iloxi)benzamida

Ejemplo 38A

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por quinolin-7-ol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 38B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-7-iloxi)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 38A en el Ejemplo 1E.

65

Ejemplo 38C

4- {4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}{3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}-sulfonil)-2-(quinolin-7-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 38B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,80 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,45 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s a, 1H), 3,30-2,80 (envoltura, 12H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 39

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi)benzamida

Ejemplo 39A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-6-iloxi)benzoato de metilo

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por quinolin-6-ol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 39B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-6-iloxi)benzoico

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 39A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 39C

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(quinolin-6-iloxi)benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 39B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,90 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,46 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,45 (dd, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s a, 1H), 3,40-2,80 (envoltura 12H), 1,87 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 40

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

Ejemplo 40A

45 1-(triisopropilsilil)-1H-indol-5-ol

Se trató 5-benciloxi-indol (1,0 g) con NaH (135 mg) y cloruro de triisopropilsililo (1,0 g) en tetrahidrofurano durante 1 hora, se purificó por cromatografía ultrarrápida (98/2 de acetato de etilo/hexanos), después de desbencilarse en etanol (35 ml) usando un catalizador de Pearlman (0,19 g) y un globo de hidrógeno.

Ejemplo 40B

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

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por el Ejemplo 40A en el Ejemplo 18F. En este ejemplo, el material en bruto a partir de la formación de éter se desialiló usando fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de la purificación.

Ejemplo 40C

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 40B en el Ejemplo 1E.

65

Ejemplo 40D

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 40C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,50 (v s 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 (todo s a, total 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 41

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

Ejemplo 41A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-5-iloxi)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por isoquinolin-5-ol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 41B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-5-iloxi)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 41A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 41C

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 41B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,90 (s a, 1H), 9,55 (v s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,29 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 4,38 (s a, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s a, 1H), 3,24 (m, 6H), 3,22,3,00, 2,85 (todo s a, total 6H), 1,87 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 42

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(isoquinolin-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 41B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,90 (s a, 1H), 9,38 (v s a, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,29 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 4,23 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (envoltura, 8H), 3,08 (m, 2H), 2,72, 2,70 (ambos s, total 6H), 1,87 (m, 2H).

Ejemplo 43

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(quinolin-6-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 39B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,96 (s a, 1H), 9,38 (v s a, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,38 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,35-2,80 (envoltura, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,81,2,79 (ambos s, total 6H), 1,93 (m, 2H).

Ejemplo 44

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 40C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40 (s a, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,30 (v s a, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,30 (s a, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (envoltura, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,78, 2,76 (ambos s, total 6H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 45

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 45A

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

Se trató 4-benciloxi-indol (1,0 g) con NaH (135 mg) y cloruro de triisopropilsililo (1,0 g) en tetrahidrofurano durante 1 hora, se purificó por cromatografía ultrarrápida (98/2 de acetato de etilo/hexanos), después se desbenciló en etanol (35 ml) usando un catalizador de Pearlman (0,19 g) y un globo de hidrógeno.

Ejemplo 45B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por el Ejemplo 45A en el Ejemplo 18F. En el presente documento el material en bruto a partir de la formación de éter se desialiló usando fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de purificación.

Ejemplo 45C

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 45B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 45D

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 45C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,50 (v s a, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,30 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,33 (m, 2H), 6,23 (s, 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 (todo s a, total 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 46

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{{3-(dimetilamino)propil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 45C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (v s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,30 (s a, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,148 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (envoltura, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,78, 2,76 (ambos s, total 6H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 47

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{{3-(dimetilamino)propil}amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-6-iloxi)benzamida

Ejemplo 47A

1-(triisopropilsilil)-1H-indol-6-ol

Se trató 6-benciloxi-indol (1,0 g) con NaH (135 mg) y cloruro de triisopropilsililo (1,0 g) en tetrahidrofurano durante 1 hora, se purificó por cromatografía ultrarrápida (98/2 acetato de etilo/hexanos), después se desbenciló en etanol

(35 ml) usando un catalizador de Pearlman (0,19 g) y un globo de hidrógeno.

Ejemplo 47B

5 2-(1H-indol-6-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por el Ejemplo 47A en el Ejemplo 18F. En este ejemplo, el material en bruto a partir de la formación de éter se desialiló usando fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de la purificación.

10

Ejemplo 47C

ácido 2-(1H-indol-6-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 47B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 47D

20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)-sulfonil]-2-(1H-indol-6-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 47C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (v s a, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,35-2,80 (envoltura, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,78, 2,76 (ambos s, total 6H), 1,95 (m, 2H).

25

Ejemplo 48

30 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(isoquinolin-7-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)-amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

Ejemplo 48A

35 Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por isoquinolin-7-ol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 48B

40 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(isoquinolin-7-iloxi)benzoico

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo D por el Ejemplo 48A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 48C

45

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(isoquinolin-7-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 48B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,98 (v s a, 1H), 9,70 (v s a, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s a, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (envoltura, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,92 (m, 2H).

50

Ejemplo 49

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil)-sulfonil]-2-(isoquinolin-7-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 48B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,98 (v s a, 1H), 9,40 (s a, 2H), 9,10 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,78 (s a, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,35-2,80 (envoltura, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,81, 2,79 (ambos s, total 6H), 1,93 (m, 2H).

60

65

Ejemplo 50

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 50A

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 34A por el Ejemplo 19D en el Ejemplo 40B.

Ejemplo 50B

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

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 50A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 50C

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 50B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,98 (s a, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,70 (v s a, 1H), 9,35 (v s a, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,12 (m, 4H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (todo m, total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s a, 2H), 2,23 (m a, 2H), 1,97 (m a, 2H), 1,43 (t a, 2H), 0,98 (s, 6H).

25

Ejemplo 51

30

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 50B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,42 (s a, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,40 (v s a, 1H), 9,30 (v s a, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,61 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,60 (s a, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (s a, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m a, 2H), 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s a, 1H), 2,12 (m a, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,42 (t a, 2H), 0,97 (s, 6H).

35

Ejemplo 52

40

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40 (s a, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,60 (v s a, 1H), 9,25 (v s a, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,50, 3,40, 3,30 (todo m, total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s a, 2H), 2,18 (m a, 2H), 2,00 (m a, 4H), 1,43 (t a, 2H), 0,96 (s, 6H).

45

50

Ejemplo 53

55

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,41 (s a, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,35 (v s a, 2H), 8,66 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (s a, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m a, 2H), 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s a, 1H), 2,20 (m a, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (t a, 2H), 0,97 (s, 6H).

60

Ejemplo 54

65

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 54A

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 34A por el Ejemplo 19D en el Ejemplo 45B.

Ejemplo 54B

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 54A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 54C

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 54B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,60 (v s a, 1H), 9,20 (v s a, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,60, 3,50, 3,40 (todo m, total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s a, 2H), 2,23 (m a, 2H), 1,97 (m a, 4H), 1,43 (t a, 2H), 0,98 (s, 6H).

Ejemplo 55

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 55A

30 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo fenol por el Ejemplo 45A en el Ejemplo 18F. En el presente documento el material en bruto a partir de la formación de éter se desialiló usando fluoruro de tetrabutil amonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de la purificación.

Ejemplo 55B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 55A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 55C

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,60 (v s a, 1H), 9,20 (v s a, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,60, 3,50, 3,40 (todo m, total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s a, 2H), 2,20 (m a, 2H), 2,00 (m a, 4H), 1,43 (t a, 2H), 0,98 (s, 6H).

Ejemplo 56

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 54B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,40 (v s a, 1H), 9,35 (v s a, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (s a, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m a, 2H), 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s a, 1H), 2,22 (m a, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (t a, 2H), 0,97 (s, 6H).

65

Ejemplo 57

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,60 (v s a, 1H), 9,20 (v s a, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (s a, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m a, 2H), 10 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s a, 1H), 2,20 (m a, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (t a, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 58

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 45C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,50 (v s a, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 20 6,96 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s a, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (envoltura, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 59

25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl}benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 40C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40 (s a, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,60 (v s 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 (envoltura, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,96 (m, 2H).

Ejemplo 60

35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-metoxifenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E y 3I Ejemplo 1F por 4-metoxibencenosulfonamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,35 (m, 6H), 7,10 (t, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

Ejemplo 61

45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por 4-metilbencenosulfonamida en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,64 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,11 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 62

55 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl}benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 40C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 6H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (s a, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 7H), 2,93 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 63

65 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 45C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,32 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,36 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 7H), 2,93 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

5

Ejemplo 64

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-(dimetilamino)propil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonyl}fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 40C y el Ejemplo 170A respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,46 (s a, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,41 (m, 5H), 7,29 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,18 (s a, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,77 (d, 6H), 1,88 (m, 2H).

15

Ejemplo 65

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonyl}fenil)sulfonyl)benzamida

20

Ejemplo 65A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 159C y 3-morfolinopropan-1-amina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 65B

30

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonyl}fenil)sulfonyl)benzamida

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 40C y el Ejemplo 65A respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,46 (s a, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,41 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,48 (s a, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,29 (s a, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,05 (m, 10H), 2,58 (m, 2H), 1,91 (m, 2H).

40

Ejemplo 66

N-[(3-[(cloro(difluoro)metil)sulfonyl]-4-[(3-(dimetilamino)propil)amino]fenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

45

Ejemplo 66A

(difluorometil)(2-fluorofenil)sulfano

50

NaOH en polvo (31,2 g), tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina (5 ml) y 2-fluorobenceno tiol (33,6 ml) en benceno (400 ml) se saturó con clorodifluorometano, se agitó a 80 °C durante 30 minutos y se filtró a través de tierra diatomea (Celite®). El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos se combinaron y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron.

Ejemplo 66B

55

1-(difluorometilsulfonyl)-2-fluorobenceno

60

El Ejemplo 66A (46 g) en 1:1:2 de CCl₄/CH₃CN/agua (1,2 l) a 25 °C se trató con NaIO₄ (164,6 g) y RuCl₃·xH₂O (534 mg), se agitó durante 18 horas, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de tierra diatomea (Celite®). El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se filtró a través de gel de sílice.

Ejemplo 66C

65

1-(clorodifluorometilsulfonyl)-2-fluorobenceno

El Ejemplo 66B (25 g) y N-clorosuccinimida (17,55 g) en tetrahidrofurano (690 ml) a -78 °C se trató con hexametildisilazida de litio (178,5 ml) durante 1 hora, se agitó durante 1 hora y se inactivó con cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-5 %/hexanos.

5

Ejemplo 66D

cloruro de 3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-fluorobenceno-1-sulfonilo

10 El Ejemplo 66C (44 g) en ácido clorosulfónico (36,7 ml) a 120 °C se agitó durante 18 horas, se enfrió a 25 °C, se pipeteó en hielo picado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró.

Ejemplo 66E

15

3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-fluorobencenosulfonamida

El Ejemplo 66D (22 g) en isopropanol (690 ml) a -78 °C se trató con amoniaco acuoso (90 ml) durante 1 hora, se agitó durante otra, se inactivó con HCl 6 M (300 ml), se calentó a 25 °C y se concentró. El concentrado se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se volvió a cristalizar a partir de hexanos/acetato de etilo.

20

Ejemplo 66F

25 3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 66E y N,N-dimetilpropan-1,3-diamina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 66G

30

N-[(3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por Ejemplo 54B y el Ejemplo 66F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 2,84 (m, 6H), 2,67 (m, 5H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,77 (s a, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

Ejemplo 67

N-[(3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 66F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,09 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,01 (s a, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

50

Ejemplo 68

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

55

Ejemplo 68A

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

60

Se recogió N,N-dimetilformamida (18,41 ml) en cloroformo (64 ml) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (20,18 ml) durante 15 minutos. Después, la suspensión resultante se calentó a 70 °C durante 30 minutos. Una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (10 g) en cloroformo (21 ml) se añadió gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C durante otras 2 horas. Después, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La solución se vertió cuidadosamente sobre hielo. Se añadió bicarbonato sódico sólido se añadió para neutralizar ácido. La mezcla se extrajo tres veces con éter, y los extractos se lavaron con agua y salmuera

65

5 y se secaron (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío, y el material en bruto se lavó abundantemente a través de un lecho de sílic con éter como el eluyente. Después de la concentración, el material en bruto se disolvió en metanol. Se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (1,757 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida que eluyó con acetato de etilo al 20 % en hexanos a acetato de etilo al 100 %.

10 **Ejemplo 68B**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 24F y piperazina respectivamente, en el Ejemplo 1D.

15 **Ejemplo 68C**

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

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18C y el Ejemplo 18D por el Ejemplo 68A y el Ejemplo 68B respectivamente, en el Ejemplo 18E.

25 **Ejemplo 68D**

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

25 El Ejemplo 68C (142 mg), ácido 4-metoxifenilborónico (45,6 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,7 mg) y fluoruro de cesio (114 mg) se combinaron en dimetoxietano (0,9 ml) y metanol (0,4 ml) y se calentaron a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. La fase orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido resultante se trituró con metanol y se filtró.

30 **Ejemplo 68E**

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 68D en el Ejemplo 1E.

40 **Ejemplo 68F**

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina en el Ejemplo 1F.

45 **Ejemplo 68G**

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por Ejemplo 68E y el Ejemplo 68F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s a, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,36 (s a, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

55 **Ejemplo 69**

4-[4-({4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

60 **Ejemplo 69A**

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 69B

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 69A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 69C

10 4-[4-((4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 69B y el Ejemplo 68F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,36 (s a, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 70

20 4-[4-((4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 70A

25 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 70B

30 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 70A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 70C

40 4-[4-((4,4-dimetil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 70B y el Ejemplo 68F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s a, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 71

50 4-[4-((4,4-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 71A

55 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 71B

60 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 71A en el Ejemplo 1E.

65

Ejemplo 71C

4-[4-((4,4-dimetil-2-[3-(trifluorometil)fenil]ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 71B y el Ejemplo 68F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,58 (m, 7H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 3H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 72

4-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 72A

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 3-fluorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 72B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 72A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 72C

4-(4-[[2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 72B y el Ejemplo 68F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s a, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,58 (m, 7H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 3H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 73

4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 73A

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-fluorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 73B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 73A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 73C

4-(4-[[2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 73B y el Ejemplo 68F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s a, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,56 (m, 3H), 7,29 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 74

N-((3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5

Ejemplo 74A

3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 66E y 1-metilpiperidin-4-amina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 74B

15 N-((3-[[cloro(difluoro)metil]sulfonil]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 74A respectivamente, en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,05 (m, 3H), 6,96 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,67 (m, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 75

25

4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 75A

30

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo durante 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 149D y el Ejemplo 150A respectivamente, en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 75B

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 75A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 75C

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 75B y el Ejemplo 21A respectivamente, en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,69 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,62 (m, 4H).

Ejemplo 76

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 76A

60 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 159C y 1-metilpiperidin-4-amina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

65

Ejemplo 76B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 76A respectivamente, en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,05 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,36 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,67 (s a, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 77

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(fenoximetil)benzamida

Ejemplo 77A

5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)isobenzofurano-1(3H)-ona 5-bromoisobenzofurano-1(3H)-ona (400 mg), Ejemplo 1B (646 mg) y fosfato potásico tribásico (558 mg) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (10 ml). La solución se desgasificó al vacío y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (51,6 mg) y 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo (67,2 mg) y la solución se calentó a 80 °C durante 16 horas. La solución se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 % en hexanos.

Ejemplo 77B

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

30 Se añadieron el Ejemplo 77A (256 mg) y monohidrato de hidróxido de litio (154 mg) a 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml). La solución se calentó a 65 °C durante 16 horas, se enfrió, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo. La solución se secó posteriormente con sulfato sódico anhidro para proporcionar el producto en bruto de suficiente pureza para su uso posterior.

Ejemplo 77C

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

40 Se añadió trimetilsilildiazometano (solución 2 M en éter dietílico, 0,214 ml) al Ejemplo 77B (170 mg) disuelto en acetato de etilo (2 ml) y metanol (2 ml). La solución se mezcló durante 5 minutos, después de lo cual el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto de pureza suficiente para su uso posterior.

Ejemplo 77D

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

50 Se añadió trifenilfosfina (93 mg) a tetrahidrofurano (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió dietilazodicarboxilato (solución al 40 %, 0,161 ml) y la solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadieron fenol (33,3 mg) y el Ejemplo 77C (145 mg), y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se mezcló durante 16 horas. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 % (hexanos) incrementando acetato de etilo al 50 % (hexanos).

Ejemplo 77E

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 77A por el Ejemplo 77D en el Ejemplo 77B.

Ejemplo 77F

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 77E en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,52 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,48 (s, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,10 (m, 4H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 3 H), 5,22 (s amplio, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,41 - 3,10 (m, 10H), 2,39 (s amplio, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 2H).

Ejemplo 78

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

5 **Ejemplo 78A**

N-(4-sulfamoilfenil)acrilamida

10 Se añadieron 4-aminobencenosulfonamida (1,00 g) y piridina (1,41 ml) a 1,4-dioxano (30 ml). Se añadió gota a gota cloruro de acrililo (0,49 ml) y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 M y la solución se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron usando salmuera y sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró para proporcionar el producto en bruto de pureza suficiente para su uso posterior.

15 **Ejemplo 78B**

3-morfolino-N-(4-sulfamoilfenil)propanamida

20 Se añadieron el Ejemplo 78A (359 mg) y morfolina (1,38 ml) a acetonitrilo (10 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml) y se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5 % en diclorometano.

25 **Ejemplo 78C**

4-(3-morfolinopropilamino)bencenosulfonamida

30 Se añadió el Ejemplo 78B (268 mg) a tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió lentamente borano (1 M en tetrahidrofurano, 4,28 ml) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo lentamente con metanol. Se añadió resina de N,N-diisopropiletilamina (3,42 mmol de amina) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10 % en acetato de etilo.

35 **Ejemplo 78D**

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 78C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,98 (s amplio, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 9H), 7,40 - 7,31 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,13 (tt, 1H), 6,94 (dd, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,54 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 3,57 (t, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,16 - 3,04 (m, 6H), 2,35(m,10H), 1,60 (m, 2H).

45 **Ejemplo 79**

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

50 **Ejemplo 79A**

4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo

55 Se añadió ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5,00 g) a acetato de etilo (35 ml) y metanol (35 ml). Se añadió lentamente trimetilsilildiazometano (solución 2 M en éter dietílico, 12,56 ml) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se disolvió en acetato de etilo. La solución se extrajo con hidróxido sódico 0,5 M y se secó con salmuera, después con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto de pureza suficiente para su uso posterior.

60 **Ejemplo 79B**

4-bromo-2-(piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

65 Se añadieron el Ejemplo 79A (500 mg), piridin-3-ol (204 mg) y carbonato potásico (385 mg) a N,N- dimetilacetamida (18 ml) y la mezcla se calentó a 145 °C durante 2 horas y después a 130 °C durante 16 horas. La solución se enfrió, se añadió a agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo al 70 % en hexanos y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, la solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50-70 % en hexanos.

Ejemplo 79C

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

- 5 Se añadieron el Ejemplo 79B (367 mg), el Ejemplo 1B (410 mg) y fosfato potásico tribásico (379 mg) a 1,2-dimetoxietano (6 ml). La solución se desgasificó al vacío y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Se añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (32,7 mg) y 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo (42,6 mg) y la solución se calentó a 80 °C durante 16 horas. La solución se enfrió, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50-70 % en hexanos.

10

Ejemplo 79D

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

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 79C en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 79E

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(piridin-3-iloxi)benzamida

20

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 79D en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,72 (s amplio, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,15 (t, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 6H), 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,38 - 3,24 (m, 4H), 3,19 (s amplio, 4H), 2,37 (s amplio, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

25

Ejemplo 80

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(piridin-3-iloxi)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

30

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 79D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,27 (dd, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 8H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 (t, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,96 (t, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,66 (d, 2H), 1,21 (m, 2H).

35

Ejemplo 81

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-{{4-[(1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil]amino}-3-nitrofenil}sulfonyl}-2-fenoxibenzamida

40

Ejemplo 81A

3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-hidroxibutanoato de (R)-*terc*-butilo

45

- 50 Se añadieron Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH (9,0 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,6 ml) a tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió a -40 °C. Se añadió clorofornato de isobutilo 3,1 ml) y la solución se calentó gradualmente a 0 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió a -20 °C, y se le añadieron cuidadosamente borohidruro sódico (1,64 g, 43,6 mmol) y metanol (10 ml). La solución se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante dos horas, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto en bruto de pureza suficiente para su uso posterior.

50

Ejemplo 81B

3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(feniltio)butanoato de (R)-*terc*-butilo

55

- 60 Se añadieron tri-*n*-butilfosfina (90 µl) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (91 mg) a tetrahidrofurano (4 ml), se trataron con el Ejemplo 81A (90 mg) y tiofenol (21 mg) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50 % en hexanos.

60

Ejemplo 81C

3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanoato de (R)-*terc*-butilo

65

- Se añadieron el Ejemplo 81B (600 mg), 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (298 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (3 ml)

a N,N-dimetilformamida (3 ml) y se agitaron a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (45 ml) y salmuera (10 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 % en diclorometano.

5

Ejemplo 81D

ácido (R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanoico

10 Se agitaron el Ejemplo 81C (468 mg) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a 50 °C durante 5 horas. La solución se concentró para dar el producto en bruto de pureza suficiente para su uso posterior.

Ejemplo 81E

15 (R)-N,N-dimetil-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 81D y el Ejemplo 1F por dimetilamina (2 M en tetrahydrofurano) en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 81F

(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Al Ejemplo 81E (4,06 g) se le añadió borano (1 M en tetrahydrofurano, 20,0 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo lentamente con metanol (5,0 ml) y se añadió HCl acuoso concentrado (2,0 ml). La solución se agitó a 80 °C durante tres horas, se enfrió a temperatura ambiente, se basificó cuidadosamente con carbonato sódico 4 M, se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (10 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 20 % en diclorometano.

30

Ejemplo 81 G

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl}-2-fenoxibenzamida

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 81F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,33 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 4H), 7,37 - 7,14 (m, 11H), 6,90 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 3,08 (t, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,53 (s, 6H), 2,35 (t, 4H), 2,04 (m, 2H).

40

Ejemplo 82

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(piridin-4-iloxi)benzamida

45

Ejemplo 82A

4-bromo-2-(piridin-4-iloxi)benzoato de metilo

50 Se añadieron el Ejemplo 79A (800 mg), piridin-4-ol (359 mg) y carbonato potásico (617 mg) a N,N- dimetilacetamida (20 ml) y la mezcla se calentó a 125 °C durante 16 horas. La solución se concentró al vacío a 48 °C y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 20 % en diclorometano.

Ejemplo 82B

55

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 79B por el Ejemplo 82A en el Ejemplo 79C.

Ejemplo 82C

60

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 82B en el Ejemplo 1E.

65

Ejemplo 82D

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-(piridin-4-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 82C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,40 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,42 - 7,35 (m, 5H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,91 (d, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 4H), 3,19 (amplio, s, 4H), 2,39 (s amplio, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 83

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

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 79D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,73 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,12 (t, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,65 (t, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (s a, 4H), 2,57 (s a, 4H), 2,36 (s a, 4H), 1,84 (m, 2H).

Ejemplo 84

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

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 82C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,55 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 5H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,90 (d, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,43 (q, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,18 (s a, 4H), 2,38 (m, 10H), 1,80 (t, 2H).

Ejemplo 85

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 85B

45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 85A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,61 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 6,95 (t, 2H), 6,75 (dd, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,45 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,10 (t, 4H), 2,79 (s amplio, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,60 (s amplio, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (t, 4H).

Ejemplo 86

55 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 86A

60 4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina en el Ejemplo 1F.

65

Ejemplo 86B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 86A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,73 (dd, 2H), 6,70 (dd, 2H), 6,33 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,82 (s amplio, 4H), 2,56 (s amplio, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 1,79 (t, 2H).

Ejemplo 87

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 87A

4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por N¹,N¹,N³-trimetilpropan-1,3-diamina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 87B

25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[3-(dimetilamino)propil](metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 87A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,01 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,74 (dd, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,46 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,08 (t, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,60 (s, 6H), 2,36 (t, 4H), 1,86 (m, 2H).

Ejemplo 88

35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[1-metilpiperidin-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 88A

40 4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por (1-metilpiperidin-4-il)metanamina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 88B

45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[1-metilpiperidin-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 88A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,44 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,07 (t, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (t, 4H), 1,90 - 1,82 (m, 3H), 1,47 - 1,31 (m, 2H).

Ejemplo 89

55 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,38 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,36 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (t, 4H), 2,08 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

65

Ejemplo 90

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-ciano-4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]fenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

5

Ejemplo 90A

3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida

10 Se enfrió hidróxido de amonio concentrado (solución al 28 % en agua, 3,17 ml) a 0 °C y se añadió cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonyl (1,00 g). La solución se mezcló a 0 °C durante cuatro minutos. Se añadió lentamente HCl 4 M (10 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre salmuera y sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío.

Ejemplo 90B

3-ciano-4-(3-(dimetilamino)propilamino)bencenosulfonamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 90A y 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por N¹,N¹-dimetilpropan-1,3-diamina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 90C

25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-ciano-4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]fenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 90B en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 7,67 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 6,98 (t, 2H), 6,77 (dd, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,33 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,27 (q, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,54 (s, 6H), 2,35 (t, 4H), 1,82 (m, 2H).

Ejemplo 91

35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-[[3-(pirrolidin-1-il)propil]amino]fenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,49 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,72 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (s amplio, 8H), 2,35 (s amplio, 4H), 1,95 - 1,83 (m, 6H).

Ejemplo 92

45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 92A

50 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonyl por cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonyl en el Ejemplo 90A.

Ejemplo 92B

55 4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 92A y tetrahidropiran-4-il)metilamina por N¹,N¹-dimetilpropan-1,3-diamina en el Ejemplo 1F

Ejemplo 92C

65 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 92B en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 7,77 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 6,82 - 6,68 (m, 5H), 6,32 (d, 1H), 3,36 (s, 2H), 3,28 (q, 2H), 3,09 (t, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,35 (t, 4H), 1,79 (m, 2H).

5

Ejemplo 93

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-({3-[isopropil(metil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

10

Ejemplo 93A

metil(3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)propil)carbamato de *terc*-butilo

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por 3-aminopropil(metil)carbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 93B

20 3-(4-(N-(4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoilo)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)propil(metil)carbamato de *terc*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 93A en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 93C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(3-(metilamino)propilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)-2-fenoxibenzamida

30 Se añadieron el Ejemplo 93B (112 mg) y trietilsilano (0,082 ml) a diclorometano (2 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (0,198 ml), la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el disolvente se retiró al vacío.

Ejemplo 93D

35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-({3-[isopropil(metil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

40 Se añadieron el Ejemplo 93C (128 mg), acetona (0,014 ml) y resina de cianoborohidruro sódico (2,15 mmol/g, 66 mg) a tetrahidrofurano (0,9 ml) y ácido acético (0,3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron más acetona (0,014 ml) y resina de cianoborohidruro sódico (66 mg) y la solución se agitó durante 24 horas. La solución se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1 % ácido acético y metanol al 10 % en diclorometano. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,93 (s amplio, 3H), 8,53 (s amplio, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,74 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,09 (t, 4H), 3,01 (s amplio, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,18 - 1,14 (m, 6H).

45

Ejemplo 94

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-([4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

50

Ejemplo 94A

4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrobenenosulfonamida

55 Se añadió trifetilfosfina (1,398 g) a tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió dietilazodicarboxilato (solución al 40 %, 2,428 ml) y la solución se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadieron 4-hidroxi-3-nitrobenenosulfonamida (1,163 g) y 3-(dimetilamina)propan-1-ol (0,567 ml) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El disolvente se retiró al vacío y el material se volvió a cristalizar usando metanol al 20 % (diclorometano). El sólido recristalizado se lavó con diclorometano, se disolvió en metanol/diclorometano, se trató con trietilamina (0,13 ml, 0,924 mmol) y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10-20 % en diclorometano.

60

Ejemplo 94B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 94A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,06 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (td, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,08 (t, 4H), 2,75 (s, 6H), 2,36 (t, 4H), 2,11 (m, 2H).

Ejemplo 95

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 85A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 4H), 7,08 - 7,02 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,42 (q, 2H), 2,99 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,70 - 2,48 (m, 10H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 96

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 86A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,40 (q, 2H), 2,98 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,67 (s amplio, 4H), 2,55 - 2,40 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 97

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil)benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 4H), 7,06 - 7,01 (m, 3H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 2,97 (s amplio, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 98

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 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 99

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-{[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 86A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,23 (m, 2H), 3,41 (q, 2H), 2,98 (t, 4H), 2,71 (s amplio, 6H), 2,52 - 2,42 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 100

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil} sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 94A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,33 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,96 (t, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,22 - 2,02 (m, 8H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 101

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-[[2-(4-metililpiperazin-1-il)etil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 85A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,23 (m, 2H), 3,43 (q, 2H), 2,99 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,56 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 102

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,98 - 6,89 (m, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 30 6,21 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 3,10 - 2,91 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,92 - 1,79 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 103

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,08 - 2,93 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 104

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-[(1-metil-piperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 88A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,30 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,93 (t, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,68 - 2,50 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,24 - 2,10 (m, 6H), 1,95 (s amplio, 2H), 1,68 (d, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,32 - 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 105

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-[(1-metil-piperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 88A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,95 (t, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,62 - 2,49 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 3H), 1,42 - 1,31 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

65

Ejemplo 106

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 94A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,91 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,23 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,95 (t, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,17 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 107

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

Ejemplo 107A

4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por 1-metilpiperazina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 107B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 107A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,01 (t, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,66 (s amplio, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 108

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 108A

3-nitro-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

Se añadieron 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (1,300 g), clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina (1,201 g) y trietilamina (2,30 ml) a 1,4-dioxano (50 ml) y agua (5 ml) y se calentaron a 90 °C durante 16 horas. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo que incrementó a metanol al 5 % en acetato de etilo.

Ejemplo 108B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 108A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,23(q, 2H), 3,06 (s amplio, 4H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,25 - 2,11 (m, 6H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 109

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

Ejemplo 109A

4-((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina por 4-(aminometil)-N,N,1-trimetilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 108A.

Ejemplo 109B

- 10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{4-(dimetilamino)-1-metil-piperidin-4-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 109A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,56 (s amplio, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 4H), 7,08 - 7,02 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,34 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,50 (d, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,96 (t, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 110

- 20 4-{4-{{4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il}-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

Ejemplo 110A

- 25 4-(4-{{4'-clorobifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidrobencob[1.4]dioxin-5-iloxi)benzoato de metilo

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por el Ejemplo 34A y fenol por 2,3-dihidrobencob[1.4]dioxin-5-ol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 110B

ácido 4-(4-{{4'-clorobifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidrobencob[1.4]dioxin-5-iloxi)benzoico

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 110A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 110C

- 40 4-{4-{{4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il}-2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 110B en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,40 (s, 1 H), 8,65 (t, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,46 (m, 6 H), 7,36 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 6,77 (d, 1 H), 6,70 (dd, 1 H), 6,42 (m, 2 H), 6,27 (d, 1 H), 4,20 (s, 4 H), 3,85 (dd, 2 H), 3,37 (m, 4 H), 3,25 (m, 2 H), 3,13 (m, 4 H), 2,35 (m, 4 H), 1,90 (m, 1 H), 1,62 (dd, 2 H), 1,27 (m, 2 H).

Ejemplo 111

- 50 5-{4-{{4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}-1,1'-bifenil-2-carboxamida

Ejemplo 111A

- 55 5-(4-{{4'-clorobifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)bifenil-2-carboxilato de metilo

- 60 Se trató el Ejemplo 34A (100 mg, 0,2 mmol) en tetrahydrofurano (1,5 ml) con ácido fenilborónico (36,6 mg, 0,3 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (9,2 mg, 0,01 mmol), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (5,8 mg, 0,02 mmol) y fluoruro de cesio (91 mg, 0,6 mmol), se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de metanol del 0 al 3 % en CH₂Cl₂ para dar el producto.

Ejemplo 111B

- 65 ácido 5-(4-{{4'-clorobifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)bifenil-2-carboxílico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 111A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 111C

- 5 5-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-1,1'-bifenil-2-carboxamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 111B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (dd, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,91 (dd, 1H), 6,78 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,42 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,31 (m, 2H).

Ejemplo 112

- 15 5-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{{3-(dimetilamino)propil}amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-1,1'-bifenil-2-carboxamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 111B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,74 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 8H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,91 (dd, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,80 (m, 6H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 113

- 25 4-[4-((4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 113A

- 30 2-fenoxi-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1B por piperazina en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 113B

- 35 4-(4-(2-bromo-5-hidroxi-bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 113A en el Ejemplo 1A.

40

Ejemplo 113C

4-(4-(2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

- 45 Una mezcla del Ejemplo 113B (170 mg), sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (80 mg) y carbonato de cesio (278 mg) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidro (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar un residuo oleoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

Ejemplo 113D

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

- 55 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por el Ejemplo 113C y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 113E

- 60 ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 113D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 113F

4-[4-((4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

5 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 113E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34-7,23 (m, 6H), 7,14 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,60-3,41 (m, 10H), 3,34 (t, 4H), 3,28(m, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 114

4-(4-([4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 114A

4-(4-(2-bromo-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

20 Este ejemplo se hizo sustituyendo la sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina por la sal clorhidrato de 1-(3-cloropropil)piperidina en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 114B

25 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por el Ejemplo 114A y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 114C

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 114B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 114D

4-(4-([4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

40 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 114C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,33-7,21 (m, 6H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,60-3,38 (m, 10H), 3,34 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 115

4-(4-([4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 115A

4-(4-(2-bromo-5-(2-morfolinetoxi)bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

55 Este ejemplo se hizo sustituyendo la sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina por la sal clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 115B

60 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por el Ejemplo 115A y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

65

Ejemplo 115C

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

5 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 115B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 115D

10 4-(4-([4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

15 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 115C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,87 (m, 6H), 3,60-3,38 (m, 12H), 3,36-3,25 (m, 8H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 116

20 4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 116A

25 4-(4-(2-bromo-5-(3-(dimetilamino)propoxi)encilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo por la sal clorhidrato de 2-cloro- N,N-dimetiletanamina por la sal clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 116B

30 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

35 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por el Ejemplo 116A y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 116C

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

40 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 116B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 116D

45 4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

50 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 116C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,64 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,14 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 8H), 3,28 (m, 8H), 2,83 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 117

55 4-(4-([4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

60 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 7G por el Ejemplo 115C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 7H), 7,10 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 10H), 3,28 (m, 8H), 3,20 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 118

65 4-(4-([4'-cloro-4-(3-piperidin-1-ilpropoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 114C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s a, 1H), 9,06 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,36-7,20 (m, 7H), 7,06 (m, 3H), 6,83 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,40-3,05 (m, 16H), 2,90 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,60 (m, 6H), 1,41 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

5

Ejemplo 119

4-[4-((4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-((4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

10

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 116C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 7H), 7,06 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,09 (t, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,50-3,24 (m, 14H), 3,10 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,12 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

15

Ejemplo 120

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

20

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 113E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 7H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,37 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 3,29 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

25

Ejemplo 121

4-[4-((4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-il-propil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

30

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 113E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,70 (m, 6H), 3,54 (m, 8H), 3,21 (m, 4H), 3,19 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

35

Ejemplo 122

4-[4-((4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

40

Ejemplo 122A

4-(4-(2-bromo-6-hidroxibencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

45

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 113A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 122B

50

4-(4-((4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por el Ejemplo 122A y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

55

Ejemplo 122C

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

60

Se disolvió el Ejemplo 122B (100 mg) y sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (30 mg) en disolvente mezcla de diclorometano (1,5 ml) y una solución acuosa al 50 % de hidróxido sódico (0,5 ml), seguido de la adición de yoduro de tetrabutilamonio (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación en columna ultrarrápida se realizó con metanol al 0-5 %/diclorometano para proporcionar el producto.

65

Ejemplo 122D

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

5 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 122C en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 122E

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

15 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 122D en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,20 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,78 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,35-3,15 (m, 12H), 2,90 (s, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 123

20 4-[4-((4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-il-propil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

25 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,01 (s a, 1H), 9,63 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,43 (m, 4H), 3,56-3,51 (m, 8H), 3,20 (m, 4H), 3,10 (m, 6H), 2,91 (s, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 124

30 4-[4-((4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-fenoxi-N-((4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

35 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 9,89 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,59 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,28 (m, 8H), 3,06 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 125

40 4-[4-((4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino)fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 125A

45 4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-carbaldehído

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 125B

4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-carbaldehído

55 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 122B por el Ejemplo 125A en el Ejemplo 122C.

Ejemplo 125C

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

60 Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 125B y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 125D

65 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 125C en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 125E

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

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 125D en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,46 (s a, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,80 (s a, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,48(d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,36 (m, 2H), 6,26 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,31 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 126

15 4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 126A

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 125B y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 126B

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

30 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 126A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 126C

35 4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 126B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,35 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,85 (s a, 1H), 8,61 (t, 1H) 8,57(d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,31 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 127

45 4-(4-({4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 127A

4'-cloro-4-(2-morfolinetoxi)bifenil-2-carbaldehído

50 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 122B por el Ejemplo 125A en y la sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimiletanamina por sal clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina Ejemplo 122C.

Ejemplo 127B

55 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 127A y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 127C

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

65 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D el Ejemplo 127B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 127D

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

5 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 127C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 10H), 3,31 (m, 8H), 3,06 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 128

4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 128A

4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldehído

20 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 128B

25 4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-carbaldehído

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 122B por el Ejemplo 128A en el Ejemplo 122C.

Ejemplo 128C

30 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 128B y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 128D

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

40 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 128C en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 128E

45 4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 128D en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,47 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,54 (m, 10H), 3,40 (m, 6H), 3,30 (s, 6H), 3,02 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,28 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 129

55 4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 129A

60 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 128B y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

65

Ejemplo 129B

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

5 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 129A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 129C

10 4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

15 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 129B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,38 (s a, 1H), 11,19 (s, 1H), 10,00 (s a, 1H), 8,61 (t, 1H) 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,85 (m, 8H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,06 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 130

20 4-(4-({4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletotoxi)-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 130A

25 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinetoxti)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 127A y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 130B

30 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinetoxti)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 130A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 130C

35 4-(4-({4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletotoxi)-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

40 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 130B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,47 (s a, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,59 (t, 1H) 8,47 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,27 (m, 6H), 7,13 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,39 (t, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,54 (m, 10H), 3,26 (m, 10H), 1,88 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 131

45 4-(4-({4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletotoxi)-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 131A

4'-cloro-3-(2-morfolinetoxti)bifenil-2-carbaldehído

55 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 122B por el Ejemplo 128A y la sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina por la sal clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina en el Ejemplo 122C.

Ejemplo 131B

60 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinetoxti)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 131A y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 131C

65 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinetoxti)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 131B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 131D

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

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 131C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,49 (s a, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,43(t, 2H), 3,85 (m, 10H), 3,61 (m, 6H), 3,27 (m, 8H), 3,02 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 132

15 4-(4-{[4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 132A

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 131A y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 132B

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 132A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 132C

35 4-(4-{[4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 132B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,34 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,48 (m, 8H), 3,27 (m, 10H), 3,06 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,27(m, 2H).

Ejemplo 133

45 4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 113D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,14 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,07 (m, 6H), 2,95 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 134

55 4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 129B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,34 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,41 (m, 6H), 7,15 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,50 (m, 12H), 3,17 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,88 (s, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 135

65 4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 126B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,29 (s a, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,32 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,50 (m, 12H), 3,17 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 136

4-(4-([4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([3-pirrolidin-1-ilpropil]amino]fenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 127C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,29 (s a, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,31(d, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,84 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,50 (m, 8H), 3,17 (m, 10H), 2,98 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 137

4-[4-([4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-N-([3-nitro-4-([1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 113E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 108A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 8,46(d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 7,21(m, 3H), 7,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,77 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,23 (m, 6H), 2,95 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,60 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 138

4-(4-([4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 138A

4-(4-((4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 68C por el Ejemplo 113B y ácido 4-metoxifenilborónico por ácido 4-clorofenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 138B

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 113B por el Ejemplo 138A y la sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina por la sal HCl de 1-(2-cloroetil)pirrolidina en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 138C

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 138B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 138D

4-(4-([4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 138C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,64 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 8,62(d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75(dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,26 (m, 6H), 7,14 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,62 (m, 8H), 3,28 (m, 8H), 3,10 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,90(m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 139

4-[4-([4'-cloro-4-[2-(diisopropilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 139A

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

- 5 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 113B por el Ejemplo 138A y la sal clorhidrato de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina por la sal clorhidrato de cloruro de 2-diisopropilaminoetilo en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 139B

- 10 ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 139A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 139C

- 15 4-[4-((4'-cloro-4-[2-(diisopropilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

- 20 Este ejemplo se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 139B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,65 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,44 (m, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,62 (m, 10H), 3,28 (m, 6H), 1,91(m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,32(m, 14H).

Ejemplo 140

- 25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

- 30 Una suspensión del Ejemplo 40D (22,57 mg) y cianoborohidruro sódico (25 mg) en ácido acético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por RP HPLC (C8, 30 - 100 acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético al 0,1 %). RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 - 7,60 (m, 5H), 7,29 - 7,42 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,85 (dd, 4H), 3,59 (t, 4H), 3,35 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,02 (t, 4H), 1,80 - 1,99 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,15 - 1,36 (m, 2H).

Ejemplo 141

- 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 141A

- 45 2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohept-1-enecarboxilato de (Z)-metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 2-oxocicloheptanecarboxilato de metilo en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 141B

- 50 2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enecarboxilato de (Z)-metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 141A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 141C

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 141B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 141D

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

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143C por el Ejemplo 141C en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 141E

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de (Z)-etilo

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 141D y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 141F

- 10 ácido (Z)-2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143E por el Ejemplo 141E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 141 G

- 15 4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

- 20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 141F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,45 (m, 1H), 10,03 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 7,26 (m, 11H), 6,25 (m, 2H), 3,14 (m, 12H), 2,73 (m, 5H), 1,94 (m, 12H), 1,54 (m, 5H).

Ejemplo 142

- 25 4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-il-propil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 142A

- 30 2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclooct-1-enocarboxilato de (Z)-etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 2-oxociclooctanocarboxilato de etilo en el Ejemplo 18A.

- 35 **Ejemplo 142B**

2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enocarboxilato de (Z)-etilo

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 142A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 142C

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

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 142B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 142D

(Z)-2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enecarbaldehído

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143C por el Ejemplo 142C en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 142E

- 55 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de (Z)-etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 142D y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

- 60 **Ejemplo 142F**

ácido (Z)-2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143E por el Ejemplo 142E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 142G

4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-il-propil) amino]fenil}sulfonyl)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 142F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11,51 (m, 1H), 10,01 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,26 (m, 12H), 6,35 (m, 2H), 3,14 (m, 13H), 2,73 (m, 5H), 1,88 (m, 7H), 1,45 (m, 10H).

Ejemplo 143

4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-il-propil) amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 143A

2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona por 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 143B

2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 143A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 143C

(2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enil)metanol

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 143B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 143D

2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enecarbaldehído

35 A una solución de cloruro de oxalilo (1,1 g) en diclorometano (30 ml) a -78 °C se le añadió dimetilsulfóxido (6,12 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y después se añadió una solución del Ejemplo 143C (1,2 g) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas antes de la adición de trietilamina (10 ml). La mezcla se agitó durante una noche y la temperatura se dejó que aumentara a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo al 5 % en hexano) dio el producto.

Ejemplo 143E

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

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 143D y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 143F

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

55 A una solución del Ejemplo 143E (254 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió LiOH-H₂O (126 mg). La mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con HCl al 5 % y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Después de lavarse con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio el producto.

Ejemplo 143G

4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-il-propil) amino]fenil}sulfonyl)benzamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 143F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 68F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ ppm 11,41 (m, 1H), 10,19 (m, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,26 (m, 14H), 6,33 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,13 (m, 12H), 2,69 (m, 5H), 1,95 (m, 7H).

5 **Ejemplo 144**

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 **Ejemplo 144A**

4,4-dimetil-2-oxociclopentanecarboxilato de metilo

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

15

Ejemplo 144B

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclopent-1-enecarboxilato de metilo

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 2-oxociclopentanecarboxilato de metilo en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 144C

25 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enecarboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 144B en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 144D

30

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 144C en el Ejemplo 18C.

35 **Ejemplo 144E**

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143C por el Ejemplo 144D en el Ejemplo 143D.

40

Ejemplo 144F

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

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 144E y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 144G

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143E por el Ejemplo 144F en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 144H

55

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 144G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11,59 (m, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,53 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,26 (m, 7H), 6,95 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 2,87 (m, 10H), 2,28 (m, 12H), 1,11 (m, 6H).

Ejemplo 145

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 145A

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

10 A una suspensión de hexano-NaH lavado (0,72 g, 60 %) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución de 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos. El dimetilcarbonato (6,31 ml) se añadió gota a gota mediante una jeringuilla. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se acidificó con HCl al 5 % y se extrajo con diclorometano (3x 100 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó Na₂SO₄. Después de la evaporación, el producto en bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10 % en hexano para dar el producto.

15

Ejemplo 145B

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

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por el Ejemplo 145A en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 145C

25

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 145B en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 145D

30

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 145C en el Ejemplo 18C.

35

Ejemplo 145E

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143C por el Ejemplo 145D en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 145F

45

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 145E y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 145G

50

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143E por el Ejemplo 145F en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 145H

55

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 145G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (m, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,52 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,85 (m, 3H), 2,93 (m, 10H), 2,10 (m, 7H), 1,22 (s, 6H).

65

Ejemplo 146

4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 142F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11,59 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,36 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (m, 5H), 6,96 (t, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 2,91 (m, 14H), 2,27 (m, 6H), 1,49 (m, 11H).

Ejemplo 147

4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 141F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11,60 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,32 (m, 2H), 8,51 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,14 (m, 4H), 6,97 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 2,94 (m, 17H), 2,27 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,55 (m, 5H).

Ejemplo 148

4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 143F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d6) δ 11,60 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), 9,47 (m, 2H), 8,51 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,20 (m, 6H), 6,96 (t, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 2,93 (m, 17H), 2,01 (m, 8H).

Ejemplo 149

4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 149A

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 149B

45 2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enecarboxilato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 149A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 149C

50 (2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metanol

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 149B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 149D

55 2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enecarbaldehído

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143C por el Ejemplo 149C en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 149E

60 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 149D y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 149F

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143E por el Ejemplo 149E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 149G

10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 149F y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,01 (m, 5H), 6,63 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,03 (m, 7H), 2,67 (m, 5H), 2,07 (m, 11H), 1,67 (m, 7H).

Ejemplo 150

20 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 150A

25 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1C por el Ejemplo 26A y el Ejemplo 1B por piperazina en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 150B

30 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 145E y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 150C

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

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143E por el Ejemplo 150B en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 150D

45 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 150C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 5,85 (m, 3H), 4,11 (s, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,82 (s, 2H), 2,73 (m, 3 H), 2,23 (m, 8H), 1,57 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 151

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 151A

60 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de (Z)-metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 141D y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 151B

65 ácido (Z)-2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143E por el Ejemplo 151A en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 151C

- 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 151B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,01 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,96 (m, 6H), 2,71 (m, 2H), 2,36 (m, 8H), 2,21 (s, 5H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (m, 8H).

Ejemplo 152

- 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este compuesto se hizo sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 18G y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,43 (m, 1H) 8,18 (d, 1H) 7,82 (dd, 1H) 7,52 (d, 1H) 7,40 (m, 2H) 7,22 (m, 3H) 7,11 (m, 2H) 7,01 (t, 1H) 6,79 (m, 3H) 6,45 (d, 1H) 3,06 (m, 14H) 2,20 (m, 4H) 2,04 (s, 3H)

1,85 (m, 2H) 1,47 (m, 2H) 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 153

- 25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 153A

- 30 4-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metil-amina por N,N-dimetiletilenediamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 153B

- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[2-(dimetilamino)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 153A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,31 (m, 6H), 3,15 (m, 2H), 3,04 (m, 2H),

- 45 2,85 (s, 6H).

Ejemplo 154

- 50 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 154A

- 55 4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por N,N-dimetil-1,3-propandiamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 154B

- 60 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76

(d, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,30 (m, 4H), 3,12 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 155

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-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (d, 10 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 1,99 (m, 2H).

Ejemplo 156

15 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-([4-[(4-(dimetilamino)butil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 156A

20 4-(4-(dimetilamino)butilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metil-amina por N,N-dimetil-1,4-butanodiamina en el Ejemplo 1F.

25 **Ejemplo 156B**

30 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-([4-[(4-(dimetilamino)butil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 156A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,45 (m, 10H), 3,10 (m, 4H), 2,85 (s, 6H), 1,66 (m, 4H).

35 **Ejemplo 157**

40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-[[1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 157A

4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 1-Boc-4-aminopiperidina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 157B

3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 157A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 157C

55 3-nitro-4-(1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 157B (84 mg), cloruro de benzenosulfonylo (46 mg) y trietilamina (101 mg) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó durante 1 horas. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25 %/hexanos.

Ejemplo 157D

60 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-[[1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 157C y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,78

(m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,50 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 158

5

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-[[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 158A

10

3-nitro-4-(1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de bencenosulfonilo por cloruro de quinolin-8-sulfonilo en el Ejemplo 157C.

15

Ejemplo 158B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-[[1-(quinolin-8-ilsulfonil)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 158A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s a, 1H), 9,10 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,78 (dd, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,39 (dd, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (dd, 1H), 6,76 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,34 (m, 6H), 2,99 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

25

Ejemplo 159

30

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[[1-(fenilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 159A

35

(2-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano

Se saturó clorhidrato de metil viológeno (1,17 g) en N,N-dimetilformamida (80 ml) a 25 °C con yoduro de trifluorometilo, se trató con 2-fluorobencenotiol (9,7 ml) y trietilamina (20 ml), se agitó durante 24 horas, se diluyó con agua (240 ml) y se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con NaOH 1 M, cloruro de amonio saturado y salmuera y se concentró.

40

Ejemplo 159B

1-fluoro-2-(trifluorometilsulfonil)benceno

45

El Ejemplo 159A (17,346 g) en una mezcla 1:1:2 de tetracloruro de carbono:acetonitrilo:agua (800 ml) a 25 °C se trató con peryodato sódico (56,8 g) e hidrato de cloruro de rutenio (III) (183 mg), se agitó durante 18 horas, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtró a través de tierra diatomea (Celite®). El filtrado se lavó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se filtró a través de gel de sílice.

50

Ejemplo 159C

4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

55

El Ejemplo 159B (37,3 g) en ácido clorosulfónico (32,8 ml) a 120 °C se agitó durante 18 horas, se enfrió a 25 °C y se pipeteó en hielo picado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se recogió en isopropanol (706 ml) a -78 °C, se trató con hidróxido de amonio (98 ml) durante 1 hora, se agitó durante 1 hora, se inactivó con HCl 6 M (353 ml), se calentó a 25 °C y se concentró. El concentrado se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El concentrado se volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo/hexano.

60

Ejemplo 159D

4-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 1-Boc-4-aminopiperidina y

4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 159C en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 159E

5 4-(piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 159D en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 159F

10

4-(1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 157B por el Ejemplo 159E en el Ejemplo 157C.

15 **Ejemplo 159G**

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[[1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 159F y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,72 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67-7,82 (m, 7H), 7,52 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,24 (dd, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,46 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

25 **Ejemplo 160**

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[[1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl)benzamida

30 **Ejemplo 160A**

4-(1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 157B por el Ejemplo 159E y cloruro de benzenosulfonylo por cloruro de quinolin-8-sulfonylo en el Ejemplo 157C.

Ejemplo 160B

40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[[1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl)benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 160A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,74 (s a, 1H), 9,50 (s a, 1H), 9,08 (dd, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (dd, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (dd, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,99 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,34 (m, 6H), 3,05 (m, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,55 (m, 2H).

Ejemplo 161

50 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[(1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 161A

55 ácido (S)-3-(benciloxycarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanoico

60 Se agitaron ácido (S)-3-amino-3-(tiofen-2-il)propanoico (0,894 g) y cloruro de benciloxycarbonilo 0,980 g en NaOH 2 M (8 ml) y dioxano (26 ml) a 0 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso concentrado, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50 %/hexanos.

Ejemplo 161B

65 3-(dimetilamino)-3-oxo-1-(tiofen-2-il)propilcarbamato de (S)-bencilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 161A y el Ejemplo 1F por dimetilamina en el Ejemplo 1G.

5 Ejemplo 161C

(S)-N¹,N¹-dimetil-3-(tiofen-2-il)propan-1,3-diamina

Una solución del Ejemplo 161B (400 mg) y borano en tetrahidrofurano (1 M, 2,5 ml) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó durante 24 horas. La reacción se detuvo con metanol, se cogió en una solución tampón de pH 7 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se recogió en HBr en ácido acético (1,1 ml) y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con una solución 1 M de NaOH. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

15 Ejemplo 161D

(S)-4-(3-(dimetilamino)-1-(tiofen-2-il)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 161C en el Ejemplo 1F.

20 Ejemplo 161E

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(1S)-3-(dimetilamino)-1-tien-2-ilpropil]amino}-3-nitrofenil sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 161D y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 11,72 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (d, 3H), 6,44 (d, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,54 (m, 8H), 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,35 (m, 2H).

30 Ejemplo 162

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tien-2-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

35 Ejemplo 162A

3-nitro-4-(tiofen-2-ilmetilamino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-tiofenometilamina en el Ejemplo 1F.

40 Ejemplo 162B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tien-2-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1FG por el Ejemplo 162B y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆/D₂O) δ 11,67 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 9,11 (t, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,02 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,74 (d, 3H), 6,44 (d, 1H), 4,87 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 3,34 (m, 8H), 3,03 (m, 2H).

50 Ejemplo 163

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

55 Ejemplo 163A

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 159C en el Ejemplo 1F.

60 Ejemplo 163B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A y el Ejemplo 27G el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,37 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

5

Ejemplo 164

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

10

Ejemplo 164A

4-(2-hidroxietilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-aminoetanol en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 164B

4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

20

[0691] El Ejemplo 164A (131 mg), cloruro de *t*-butildimetilsililo (75 mg) e imidazol (68 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (17 ml) durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

Ejemplo 164C

N-(4-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 164B en el Ejemplo 1 G.

Ejemplo 164D

4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(N-(4-(4-(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoilo)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)etilo

35

El Ejemplo 164C (150 mg) y HCl acuoso concentrado (0,020 ml) se agitaron en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una columna de gel de sílice corta. El producto se recogió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadieron trietilamina (0,074 ml) y *p*-toluenosulfónico anhídrido (58 mg) y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 %/hexanos.

40

Ejemplo 164E

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

45

El Ejemplo 164D (30 mg), 1,2,3-triazol (7 mg) y carbonato de cesio (55 mg) se agitaron en *N,N*-dimetilformamida (0,2 ml) durante 24 horas. La reacción se detuvo con cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10μ, y que eluyó con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que dio el producto en forma de sal trifluoroacetato. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,19 (dd, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,70 (t, 2H), 3,93 (dt, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

50

Ejemplo 165

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

60

Este ejemplo se preparó en la misma reacción que para el Ejemplo 164E. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 8,67 (dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (dd, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,75 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,76 (t, 2H), 3,93 (dt, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,84 (m, 2H).

65

Ejemplo 166

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(2-naftiloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 35B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 154A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,83 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82 (d, 2H), 6,57 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,62 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,80-3,25 (m, 6H), 2,79 (s, 6H), 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 167

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3-triazol por piridin-2-ol en el Ejemplo 164E. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,70 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,77 (d, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,74 (dt, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,20 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,87 (m, 2H).

Ejemplo 168

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[2-(piridin-2-iloxi)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,2,3-triazol por piridin-2-ol en el Ejemplo 164E. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,81 (dt, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,23 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,89 (m, 2H).

Ejemplo 169

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[2-(piridin-4-ilet)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 169A

3-nitro-4-(2-(piridin-4-il)etilamino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-(piridin-4-il)etanamina en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 169B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3-nitro-4-{[2-(piridin-4-ilet)etil]amino}fenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 169A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (d, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,76 (dt, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,13 (t, 2H), 2,76-3,24 (m, 6H).

Ejemplo 170

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 170A

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por N,N-dimetil-1,3-propandiamina y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 159C en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 170B

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

[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 170A y el Ejemplo 27G por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,42 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,37 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,55 (m, 8H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 171

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 92B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (dd, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,57 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H),

2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 172

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 90B en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (dd, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,57 (m, 6H), 3,31 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 173

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

Ejemplo 173A

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

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

Ejemplo 173B

1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina

Una solución del Ejemplo 173A (52,57 g) en diclorometano (900 ml) se trató con HCl 4 M (462 ml), se mezcló vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró.

Ejemplo 173C

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 173B (22,12 g), agua (43 ml) y trietilamina (43,6 ml) en 1,4-dioxano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que el Ejemplo 173B se disolvió completamente. Después, la solución se trató con 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida, se calentó a 90 °C durante 16 horas, se enfrió y se concentró. Se añadió metanol al 10 % en diclorometano y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que existió una suspensión fina y la mezcla se filtró.

Ejemplo 173D

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

Una mezcla del Ejemplo 26C (3,95 g), Ejemplo 173C (2,66 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,66 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,846 g) en diclorometano (70 ml) y acetonitrilo (20 ml) se agitó a 35 °C durante 24 horas, se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-10 % en acetato de etilo, después metanol al 10 % en 1:1 acetato de etilo/diclorometano. Las fracciones combinadas se concentraron, se disolvieron en metanol al 5 %/acetato de etilo (1,5 l), y la solución se lavó con una solución saturada de NaH₂PO₄ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró a 300 ml, se enfrió y se filtró. La solución restante se concentró parcialmente y se filtró de nuevo para aislar más producto. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s a, 1H), 10,70 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,20 (d a, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,04 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,95 (m, 6H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 174

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 174A

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

Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (1 g), diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina (1 g) y N¹,N¹,N²,N²-tetrametiletano-1,2-diamina (3 ml) en dioxano (10 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se añadió a una columna de gel de sílice (Analogix, SF65-200 g) y se purificó por elución con metanol al 1-5 %/diclorometano.

Ejemplo 174B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 26C (0,108 g), el Ejemplo 174A (64 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (0,08 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,08 g) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El concentrado se añadió a una columna HPLC preparativa y eluyó con acetonitrilo al 20-100 %/agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %. La solución de sal del ácido trifluoroacético se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Esta solución se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró y se concentró. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 2,85 (m, 12H), 2,35 (m, 4H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 175

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il-metil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 175A

1-(4'-clorobifenil-2-il)etanona

Una mezcla de 1-(2-bromofenil)etanona (3,1 g, 15,57 mmol) ácido 4-clorofenilborónico (2,92 g), (Ph₃P)₂PdCl₂ (dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)) (1,202 g) y Na₂CO₃ (3,30 g) en dimetoxietano-etanol-agua (7:2:3, 50 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas y se concentró. El concentrado se suspendió en diclorometano (30 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se cargó en una columna sobre gel de sílice, se eluyó con diclorometano al 0 % - 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 175B

4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El Ejemplo 175A (1,9 g) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió cloruro de titanio (IV) (9,06 ml, 9,06 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,07 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió NaCNBH₃ (0,828 g) en metanol (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se neutralizó por NaOH acuoso y después se concentró. AL concentrado se le añadió acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró. El concentrado se disolvió en una mezcla de metanol-ácido trifluoroacético- dimetilsulfóxido, se cargó en una columna C18 de fase inversa y se eluyó con acetonitrilo al 0 - 80 % en ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 70 minutos.

Ejemplo 175C

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

- 5 A una solución del Ejemplo 175B (650 mg) en diclorometano (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos y se concentró. El concentrado se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

Ejemplo 175D

10 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

- 15 El Ejemplo 175C (193 mg) y 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo (211 mg) en dimetilsulfóxido (15 ml) se trataron con hidrogenofosfato potásico (168 mg) a 135 °C durante una noche y se enfriaron. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró. El concentrado se disolvió en diclorometano, se cargó en una columna sobre gel de sílice, se eluyó con metanol amónico 10 M al 0 %-10 % en diclorometano.

Ejemplo 175E

20 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzoico

- 25 El Ejemplo 175D (200 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se trató con NaOH al 10 % (3 ml) a 50 °C durante una noche y se neutralizó con HCl. La mezcla se concentró y el concentrado se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

Ejemplo 175F

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

- 35 A una mezcla del Ejemplo 175E (66 mg), 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida (75 mg) y 4-dimetilaminopiridina (58,4 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (45,8 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El concentrado se purificó por RP HPLC (acetonitrilo al 10-70 % en ácido trifluoroacético al 0,1 %/70 minutos). Las fracciones deseadas se concentraron para retirar acetonitrilo y el concentrado se diluyó con diclorometano y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso. La fase de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,31 (1 H, s), 11,25 (1 H, s), 8,62 (1 H, t), 8,50 (1 H, d), 7,68 (1 H, dd), 7,53 (2 H, d), 7,46 (2 H, d), 7,37 (1 H, t), 7,24 - 7,31 (4 H, m), 7,17 (1 H, d), 7,12 (1 H, dd), 7,07 (1 H, d), 6,96 (1 H, t), 6,69 (1 H, dd), 6,42 (1 H, d), 6,26 (2 H, s), 3,85 (2 H, dd), 3,21 - 3,33 (5 H, m), 3,01 (4 H, s), 2,29 - 2,39 (2 H, m), 2,15 - 2,22 (2 H, m), 1,83 - 1,94 (1 H, m), 1,57 - 1,68 (2 H, m), 1,22 - 1,31 (2 H, m), 1,17 (3 H, d).

Ejemplo 176

45 N-[[4-[[[(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]-4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 176A

50 4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 55 Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida, sal del ácido bisclorhídrico 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-amina y trietilamina en dioxano (10 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), y el sólido se filtró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 176B

60 N-((4-(((4-aminotetrahydro-2H-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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

- 65 Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 176A (4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en el Ejemplo 1H. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 2,59 Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,93 (t, J

= 7,78 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 6,20-6,23 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 6H), 2,96 (m, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,37-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 177

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

10 Una mezcla del Ejemplo 26C (2,85 g, 10 mmol), el Ejemplo 1F (1,577 g, 5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (1,917 g, 10 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (1,222 g, 10 mmol) y trietil amina (2,8 ml, 20 mmol) se trató con CH₂Cl₂ (20 ml) y N,N-dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con HCl al 1 % dos veces, después con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 40-60 %/TFA al 0,1 % en agua para dar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. La sal TFA se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 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), 20 1,68-1,94 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 178

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

Ejemplo 178A

30 trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina por 4-amino-N-morfolinilpiperidina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 178B

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

40 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 1F con el Ejemplo 178A. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,29 (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).

Ejemplo 179

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 179A

4-(2-metoxietilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

55 Este Ejemplo se preparó sustituyendo 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-metoxietilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 179B

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

65 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del 1F con el Ejemplo 179A. RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d₆) 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).

Ejemplo 180

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

5

Ejemplo 180A

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

y

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

10

Este Ejemplo se preparó sustituyendo 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina por (tetrahidro-2H-piran-3-il)metanamina en el Ejemplo IF.

Ejemplo 180B

15

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

La mezcla racémica del Ejemplo 180A se resolvió por SFC quiral en una columna AD (21 mm i.d.x 250 mm en longitud) usando un gradiente de metanol al 10-30 % dietilamina 0,1 % en CO₂ durante 15 min (temperatura del horno: 40 °C; caudal: 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título.

20

Ejemplo 180C

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

25

La mezcla racémica del of Ejemplo 180A se resolvió por SFC quiral SFC en una columna AD (21 mm i.d.x 250 mm en longitud) usando un gradiente de metanol al 10-30 % dietilamina al 0,1 % en CO₂ durante 15 min (temperatura del horno: 40 °C; caudal: 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 180D

30

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

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 1F con el Ejemplo 180B. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53 - 8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,33

(d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09 - 2,23 (m, 6 H), 1,78 - 1,98 (m, 4 H), 1,56 - 1,66 (m, 1 H), 1,43 - 1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

40

Ejemplo 181

45

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

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 1F con el Ejemplo 180C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53 - 8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 3 H), 6,82 - 6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68 - 3,82 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09 - 2,23 (m, 6 H), 1,78 - 1,98 (m, 4 H), 1,56 - 1,66 (m, 1 H), 1,43 - 1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22 - 1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

50

Ejemplo 182

55

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

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 26C con el Ejemplo 150C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1 H), 11,17 (s, 1 H), 8,63 (t, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,13 (m, 2 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,66 (dd, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,15 (d, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,85 (m, 3 H), 3,50 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,24 (m, 4 H), 3,02 (m, 4 H), 2,82 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 1,61 (m, 3 H), 1,25 (m, 4 H), 1,17 (s, 6 H).

60

65

Ejemplo 183

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

5

Ejemplo 183A

4-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 183B

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 183A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,46-8,48 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 5H), 6,97-7,05 (m, 5H), 6,74-6,76 (m, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,95 (a, 5H), 2,71 (a, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,70 (a, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,24-1,26 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 184

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

Ejemplo 184A

30 2-(1H-indol-5-iloxi)-3,4-difluorobenzoato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-difluorobenzoato de etilo por 2,3,4-trifluorobenzoato de etilo y 5-hidroxiindazol por 5-hidroxiindol en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 184B

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoato de etilo

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20A por el Ejemplo 184A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 184C

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzoico

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 184B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 184D

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 184C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,98 (s a, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,74 (dd, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,06 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 185

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 184C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,98 (s a, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (dd, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,57 (m, 5H), 3,30 (dd, 2H), 3,06 (m, 3H), 2,94 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,55 (m,

2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 186

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 183A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 3H), 6,92 (t, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,95 (s a, 6H), 2,71 (s a, 2H), 2,62 (a, 3H), 2,16 (s a, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,72 (a, 4H), 1,37-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 187

15 N-[(4-{[(3S,4R)-1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 187A

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil}piperazin-1-il)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 1 G.

Ejemplo 187B

30 N-[(4-{[(3S,4R)-1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

35 Una mezcla del Ejemplo 187A (0,158 g), (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico (0,049 g) y trietilamina (0,1 ml) en dioxano (2 ml) se calentó a 100 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se volvió a disolver en 1:1 de metanol:dimetilsulfóxido (3 ml). Después, se purificó por HPLC Prep. de fase inversa. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 20-80 %/TFA al 0,1 % en agua. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente orgánico se retiró parcialmente a presión reducida. La mezcla resultante se trató con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado. Después, se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el producto deseado. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,29-7,41 (m, 9H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,21-5,22 (s a, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,62 (s a, 2H), 3,01 (s a, 4H), 2,71-2,82 (m, 4H), 2,12-2,15 (m, 7H), 1,94 (s a, 2H), 1,81 (s a, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 188

45 N-[(4-{[(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol clorhídrico por 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-amina en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,03-7,05 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,61-3,70 (m, 4H), 3,53 (s a, 2H), 2,97 (a, 4H), 2,71 (a, 2H), 2,16 (s a, 6H), 1,94 (s a, 2H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 189

55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[1-(2-metiloxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 189A

60 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamino]-3-nitro-bencenosulfonamida

65 Se añadieron 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina (2,01 g) y trietilamina (3,24 ml, 2,35 g) a 1,4-dioxano (60 ml). Se añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (2,50 g) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 10 % en

diclorometano.

Ejemplo 189B

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-{[1-(2-metiloxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 189A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s a, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,08-7,05 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,61, (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (m, 6H), 2,71 (s a, 4H), 2,16 (m, 6H), 2,02-1,90 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 190

15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-{[1-(2-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 174A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s a, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,87 (m, 5H), 2,72 (m, 2H), 2,33 (m, 4H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 191

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 191A

30 4-(4-(N-(2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoilo)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 157A en el Ejemplo 1G, excepto que se usó metanol al 5-7 % en CH₂Cl₂ para la cromatografía.

Ejemplo 191B

40 2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(4-(1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)-4-(-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

Se disolvió el Ejemplo 191A (400 mg) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) y HCl 4 N en dioxano (2,5 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró y después se repartió entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, la amina en bruto resultante se suspendió en CH₂Cl₂ (2,5 ml) y se añadió (400 mg) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (73 mg). Después de agitarse durante 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (400 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó usando cromatografía en columna usando metanol al 1,0-2,5 % en CH₂Cl₂

Ejemplo 191C

50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Se disolvió el Ejemplo 191B (46 mg) en tetrahidrofurano (0,8 ml), después se añadió fluoruro de tetrabutil amonio 1,0 M en 95/5 de tetrahidrofurano/H₂O (0,075 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó con cromatografía en columna usando metanol al 2-6 % en CH₂Cl₂. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s a, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (d a, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,75 (s a, 1H), 3,61 (s a, 2H), 3,40 (s a, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,98 s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m a, 6H), 2,00 (d a, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,72 (s a, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 194

65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-{[1-(2-metiloxietil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 189A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s a, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07-7,02 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,66, (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,00 (m, 6H), 2,79 (m, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 195

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxi)propil]piperidin-4-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 195A

4-(1-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 157B (300 mg), (3-bromopropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (304 mg) y carbonato de cesio (967 mg) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El material en bruto se purificó usando purificación en columna ultrarrápida con metanol al 3-10 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 195B

2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(4-(1-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 195A en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 195C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxi)propil]piperidin-4-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 195B (180 mg) en tetrahydrofurano anhidro (1 ml) y fluoruro de tetrabutil amonio (0,5 ml 1 M en tetrahydrofurano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 40-70 %/ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua para dar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. La sal del ácido trifluoroacético se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,22 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 196

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

Ejemplo 196A

4'-cloro-3-hidroxi-bifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175A mediante el reemplazo de 1-(2-bromofenil)etanona con 2-bromo-6-hidroxi-benzaldehído.

Ejemplo 196B

4-((4'-cloro-3-hidroxi-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A mediante el reemplazo de 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído con el Ejemplo 196A.

Ejemplo 196C

4-((4'-cloro-3-(trifluorometilsulfoniloxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una mezcla del Ejemplo 196B (390 mg) en piridina (5 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,326 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó ampliamente con salmuera y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

5

Ejemplo 196D

4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 A una mezcla del Ejemplo 196C (380 mg), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,227 ml), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (123 mg) y trietilamina (0.492) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadió yoduro de cobre (I) (27,1 mg) y ¹BuNI (394 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con una mezcla de metanol, diclorometano y trietil amina para proporcionar el compuesto del título.

15

Ejemplo 196E

4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 El Ejemplo 196D (200 mg) en metanol (8 ml) se trató con óxido de platino (IV) (29,1 mg) en atmósfera de H₂ durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 196F

25

3-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175C mediante el reemplazo del Ejemplo 175B con el Ejemplo 196E.

30

Ejemplo 196G

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175D mediante el reemplazo del Ejemplo 175C con el Ejemplo 196F.

Ejemplo 196H

40 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175E mediante el reemplazo del Ejemplo 175D con el Ejemplo 196G.

Ejemplo 196I

4-[4-((4'-cloro-3-[3-(dimetilamino)propil]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E con el Ejemplo 196H. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,22 - 3,29 (m, 4H), 2,87 (s, 6H), 2,69 - 2,75 (m, 2H), 2,59 (s, 5H), 2,14 (s, 4H), 1,83 - 1,92 (m, 3H), 1,56 - 1,65 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 4H), 0,81 - 0,90 (m, 1H)

55

Ejemplo 197

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

60

Ejemplo 197A

2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(4-(1-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 195A en el

Ejemplo 1G.

Ejemplo 197B

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3-hidroxiopropil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 195B por el Ejemplo 197A en el Ejemplo 195C. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,02 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,60 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 198

15 4-{4-[(4'-cloro-4-morfolin-4-il-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 198A

20 4-((4'-cloro-4-hidroxi-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 125A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 198B

25 4-((4'-cloro-4-(trifluorometilsulfonyloxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla del Ejemplo 198A (3,0 g), anhídrido trifluorometanosulfónico (3,14 g) en mezcla de piridina anhidra (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 198C

35 4-((4'-cloro-4-morfolinobifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una suspensión del Ejemplo 198B (500 mg), morfolina (80 mg), acetato de paladio (II) (22 mg), bifenil-2-ildi-*tert*-butilfosfina (50 mg) y carbonato de cesio (427 mg) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml) se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por purificación en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 30-50 %/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 198D

45 4-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-il)morfolina

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 198C en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 198E

50 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-morfolinobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20A por el Ejemplo 24F y el Ejemplo 20C por el Ejemplo 198D en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 198F

60 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-morfolinobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 198E en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 198G

65 4-{4-[(4'-cloro-4-morfolin-4-il-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 198F en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,26 (s a, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 7,02 (m, 6H), 6,73 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,30 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,24 (m, 6H), 3,10 (m, 8H), 2,29 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

5

Ejemplo 199

4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonyl)benzamida

10

Ejemplo 199A

4-((4'-cloro-3-hidroxi-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A mediante el reemplazo del Ejemplo 27C con el Ejemplo 196A.

Ejemplo 199B

20 4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla del Ejemplo 199A (1,5 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % (0,596 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió sal clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo (1,073 g). Después de agitar la mezcla resultante durante una noche, se añadieron hidruro sódico al 60 % adicional (0,596 g) y sal clorhidrato de cloruro de dimetilaminoetilo (1,073 g). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante una noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

25

Ejemplo 199C

30

2-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)-N,N-dimetiletanamina

A una mezcla del Ejemplo 199B (2 g) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró. El residuo se cargó en una columna C18, y se eluyó con ácido trifluoroacético al 0-50 %/agua al 0,1 % en acetonitrilo. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal del ácido trifluoroacético.

35

Ejemplo 199D

40 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175D mediante el reemplazo del Ejemplo 175C con el Ejemplo 199C.

Ejemplo 199E

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175E mediante el reemplazo del Ejemplo 175D con el Ejemplo 199D.

50

Ejemplo 199F

4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonyl)benzamida

55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 199E y el Ejemplo 173C, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,06 (dd, 2H), 6,89 - 6,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,24 (dd, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,53 - 3,73 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 2,34 - 2,46 (m, 7H), 2,29 (s, 5H), 1,97 (d, 2H), 1,73 (d, 2H), 1,41 - 1,62 (m, 4H).

60

Ejemplo 201

65

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-

nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 201A

5 4-(4-(dietilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por N¹,N¹-dietilciclohexano-1,4-diamina en el Ejemplo 189A.

10 **Ejemplo 201B**

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

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 201A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ ppm 12,28 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,29 - 8,38 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,31 - 3,42 (m, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,54 - 2,61 (m, 1H), 2,51 (q, 4H), 2,21 - 2,28 (m, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 4H), 2,04 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,29 - 1,36 (m, 2H), 1,17 - 1,28 (m, 2H), 1,05 (t, 6H), 0,93 (s, 6H).

20

Ejemplo 202

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 202A

30 4-(4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por N¹,N¹-dimetilciclohexano-1,4-diamina en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 202B

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 202A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ ppm 12,45 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,72 - 6,81 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 3,31 - 3,41 (m, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,25 (t, 2H), 2,20 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 2,16 (m, 4H), 2,00 - 2,07 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,34 (d, 2H), 1,15 - 1,28 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

45 **Ejemplo 203**

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 201A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ ppm 12,44 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 3H), 6,67 (d, 1H), 3,32 - 3,40 (m, 1H), 2,99 - 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,49 (q, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 2,04 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,29 - 1,42 (m, 4H), 1,16 - 1,28 (m, 2H), 1,04 (t, 6H), 0,92 - 0,95 (m, 6H).

55

Ejemplo 204

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

Ejemplo 204A

trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por trans-4-morfolinociclohexanamina en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 204B

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

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 204A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,45 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 3,71 - 3,78 (m, 2H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,44 - 2,52 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,16 - 2,23 (m, 2H), 2,09 - 2,16 (m, 4H), 2,06 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,86 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17 - 1,35 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 205

4-[4-({4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 199E y el Ejemplo 21A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, diclorometano-d₂) δ 8,70 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,24 - 7,35 (m, 5H), 7,15 (t, 1H), 6,90 (dd, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,58 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,95 - 3,02 (m, 4H), 2,66 - 2,80 (m, 4H), 2,30 - 2,35 (m, 4H), 2,24 - 2,29 (m, 9H), 2,15 - 2,23 (m, 2H), 2,05 (d, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 2H)

Ejemplo 206

25 4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 175E y el Ejemplo 21A, respectivamente. RMN ¹H (400 MHz, diclorometano-d₂) δ 8,70 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (t, 4H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,10 - 7,19 (m, 4H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,55 - 6,60 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,52 - 3,63 (m, 1H), 3,36 (q, 1H), 2,96 - 3,07 (m, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 2H), 2,33 - 2,41 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,14 - 2,27 (m, 4H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).

Ejemplo 207

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-({4-(dimetilamino)tetrahydro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol de ácido clorhídrico por 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,84 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,89 (dd, Hz, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,72-3,75 (m, 2H), 3,34-3,57 (m, 4H), 3,02 (a, 4H), 2,71 (a, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,16 (s a, 6H), 1,94 (s a, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 208

50 N-({4-([2-aminociclohexil]amino)-3-nitrofenil} sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 208A

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol de ácido clorhídrico por 2-aminociclohexilcarbamato de *tert*-butilo en el Ejemplo 187B.

Ejemplo 208B

60 N-({4-([2-aminociclohexil]amino)-3-nitrofenil} sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

65 El Ejemplo 208A (0,1 g) en dimetilsulfóxido (4 ml) se calentó en condiciones de microondas (200 °C, 1 hora). El residuo se purificó por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 30-70 %/TFA al 0,1 % en agua. Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente orgánico se retiró parcialmente a presión reducida. La mezcla resultante se trató con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado. Después, se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,05 (d, 1H),

7,79-7,81 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 4H), 6,98-7,06 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 2,93 (a, 4H), 2,71 (a, 2H), 2,14-2,16 (s a, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

5 **Ejemplo 209**

4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-ynyl]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

10 **Ejemplo 209A**

4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Una suspensión del Ejemplo 198B (800 mg), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (373 mg), yoduro de cobre (I) (57 mg), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (259 mg), trietilamina (757 mg) y yoduro de *terc*-butil amonio (829 mg) en N,N-dimetilformamida anhidro (5 ml) se calentó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por purificación en columna ultrarrápida con metanol al 0-3 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

20 **Ejemplo 209B**

3-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 209A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 209C

30 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20A por el Ejemplo 24F y el Ejemplo 20C por el Ejemplo 209B en el Ejemplo 20D.

35 **Ejemplo 209D**

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 209C en el Ejemplo 1E.

40 **Ejemplo 209E**

4-[4-({4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-ynyl]-1,1'-bifenil-2-il}metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 209D en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,23 (s a, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (m, 5H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,27 (d, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,23 (m, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,35 (s, 6H), 2,28 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

50 **Ejemplo 210**

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{{1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il}amino}fenil}sulfonil]benzamida

55 **Ejemplo 210A**

3-nitro-4-(1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

60 El Ejemplo 157B (600 mg) se combinó con 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano (595 mg) y carbonato potásico (829 mg) en acetonitrilo (15 ml). La reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La reacción se concentró y después se recogió en éter y se concentró de nuevo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 210B

65 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{{1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il}amino}fenil}sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 210A y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (s a, 1H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 211

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol de ácido clorhídrico por 4-(2-aminoetil)-1-metilpiperidin-4-ol en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 4H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,43-3,46 (m, 2H), 2,95-3,01 (a, 8H), 2,71 (a, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12-2,16 (s a, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 212

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il] amino}fenil)sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol de ácido clorhídrico por 4-(2-aminoetil)-1-metilpiperidin-4-ol en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,04 (a, 4H), 2,73 (a, 2H), 2,11-2,17 (m, 5H), 1,95 (s a, 2H), 1,71-1,75 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 213

4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxi)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{(tetrahydro-2H-pir an-4-ilmetil)amino}fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 213A

4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)-4'-clorobifenil-2-carbaldehído

Una mezcla del Ejemplo 125A (0,5 g), (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (0,771 g) y carbonato de cesio (1,4 g) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por purificación en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-5 %/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 213B

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

Este ejemplo se hizo sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 213A y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 213C

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 213B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 213D

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 213C en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 213E

4-(4-{[4'-cloro-4-(2-hidroxi-etoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 195B por el Ejemplo 213D en el Ejemplo 195C. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (m, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,31 (m, 5H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 214

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 214A

1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por ciclopropancarbaldehído y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 214B

1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 214A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 214C

4-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por el Ejemplo 214B en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 214D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-{[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 214C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,28 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,54

(d, 1H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 3,00 - 3,08 (m, 4H), 2,87 (d, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,19 (d, 4H), 2,09 - 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 4H), 1,63 - 1,73 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,84 - 0,91 (m, 1H), 0,43 - 0,50 (m, 2H), 0,11 (q, H).

Ejemplo 215

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 215A

4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metanamina por 4-metilpiperazin-1-amina y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 159C en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 215B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 215A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53

(d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 2,87 (m, 13H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

5 Ejemplo 216

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il] amino]fenil)sulfonyl]benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 210A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 10,89 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,07 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (s a, 1H), 0,92 (s, 6H).

15 Ejemplo 217

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonyl)benzamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 175E y el Ejemplo 174A, respectivamente. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 5H), 7,34 - 7,41 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 4H), 7,10 - 7,16 (m, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,24 (dd, 2H), 2,80 - 3,02 (m, 10H), 2,28 - 2,39 (m, 5H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 1,16 (d, 3H).

25 Ejemplo 218

4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonyl)benzamida

30 Ejemplo 218A

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

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 143C por el Ejemplo 18C en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 218B

4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27C por el Ejemplo 218A y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por 3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 1A.

45 Ejemplo 218C

(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-2-il)metanol

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 218B en el Ejemplo 1B.

50 Ejemplo 218D

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20C por el Ejemplo 218C y el Ejemplo 20A por el Ejemplo 26A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 218E

60 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 218D en el Ejemplo 1E.

65 Ejemplo 218F

4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-

metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 218E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,45 (d, J = 9,46 Hz, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,35 (m, 4H), 6,99-7,05 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,58-6,59 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,42-4,44 (m, 1H), 3,72 (s a, 1H), 3,10-3,25 (m, 6H), 3,00 (a, 2H), 2,58-2,69 (m, 6H), 1,82-2,01 (m, 6H), 1,70 (a, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 219

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 218E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,38 (m, 4H), 7,03-7,07 (m, 4H), 6,81 (dd, 1H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,71 (s a, 1H), 3,41-3,43 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 4H), 2,55-2,72 (m, 6H), 2,18-2,24 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 8H), 1,76-1,80 (m, 2H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,49-1,51 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 220

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 215A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,50 (t, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 2,92 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 221

4-(4-[[4'-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 221A

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etoxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 213C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 221B

4-(4-[[4'-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 195B por el Ejemplo 221A en el Ejemplo 195. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,06 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,23 (m, 2H), 4,84 (t, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,71 (m, 3H), 3,24 (m, 4H), 3,02 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,32 (m, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 222

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[3-(3-oxo-piperazin-1-il)propil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 222A

3-nitro-4-[3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propilamino]-bencenosulfonamida

Se añadieron 4-(3-Amino-propil)-piperazin-2-ona (3,45 g) y trietilamina (5,18 ml, 3,76 g) a 1,4-dioxano (100 ml) y N,N-dimetilacetamida (20 ml) y se mezcló hasta que se disolvieron. Se añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (4,00 g) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El material se purificó por recristalización a partir de metanol al 20 % en diclorometano con lavado posterior del sólido

recristalizado con metanol al 10 % en diclorometano seguido de lavado con diclorometano al 100 %.

Ejemplo 222B

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxo-piperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 222A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s a, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 223

15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[3-(3-oxo-piperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 222A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s a, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,75 (s a,

1H), 7,68 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,29-6,23 (m, 2H), 3,43 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

25

Ejemplo 224

30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 224A

2-cloro-5-hidroxiciclohex-1-enecarbaldehído

35 Se añadió oxiclورو de fósforo (4,08 ml) a N,N-dimetilformamida (20 ml) enfriada (-10 °C). La temperatura se mantuvo por debajo de 0 °C. Se continuó agitando durante otros 30 minutos antes de la adición de 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexanona (10 g). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirse con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (3x), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el producto en bruto se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

40

Ejemplo 224B

2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-enecarbaldehído

45

A una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (6,88 g), Ejemplo 224A (4,65 g), acetato de paladio (II) (131 mg), K₂CO₃ (18,24 g) y bromuro de tetrabutilamonio (14,18 g) se le añadió agua (200 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas, se enfrió, y se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 5-20 % en hexano para dar el compuesto del título.

50

Ejemplo 224C

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

55

A una mezcla del Ejemplo 224B (0,8 g) y el Ejemplo 150A (1,2 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,2 g). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH al 2 %, agua y salmuera. Después de secarse sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con metanol al 5-10 % en diclorometano para dar el compuesto del título.

60

Ejemplo 224D

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

65

A una mezcla del Ejemplo 224C (1,78 g) en tetrahidrofurano (30 ml), metanol (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió

LiOH·H₂O (0,262 g). La mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se neutralizó con HCl acuoso al 5 % y se extrajo con acetato de etilo (3x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio el compuesto del título.

5 **Ejemplo 224E**

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 224D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,04 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,03 (m, 7H), 2,68 (m, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,17 (m, 7H), 2,00 (m, 3H), 1,71 (m, 3H).

15 **Ejemplo 225**

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 224D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,01 (m, 8H), 2,71 (m, 6H), 2,56 (m, 8H), 2,19 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,56 (m, 3H).

25

Ejemplo 226

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 224D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 174A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,09 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 2,81 (m, 12H), 2,27 (m, 12H), 1,79 (m, 4H).

35

Ejemplo 227

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

40

Ejemplo 227A

4-(1-indan-2-il-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-bencenosulfonamida

45 Se añadieron 2-aminoindano (12,84 g) y trietilamina (15,04 ml, 10,92 g) a 1,4-dioxano (150 ml) y la mezcla se agitó hasta que los sólidos se disolvieron. Se añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (12,77 g) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el vacío precipitado se filtró, se lavó con metanol al 20 % en diclorometano, y se lavó con diclorometano al 100 %.

50 **Ejemplo 227B**

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 227A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 3H), 6,95 (t, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,18-2,80 (m, 13H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

60

Ejemplo 228

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 227A en el

Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s a, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,22 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 3H), 7,07-7,01 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,16-2,82 (m, 13H), 2,71 (s a, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

5

Ejemplo 229

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

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol de ácido clorhídrico por (1-morfolinociclohexil)metanamina en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,42-3,43 (m, 2H), 3,01 (s a, 4H), 2,72 (s a, 2H), 2,57 (s a, 4H), 2,12-2,16 (m, 7H), 1,94 (s a, 2H), 1,46-1,60 (m, 12H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

Ejemplo 230

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil]piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

20

Ejemplo 230A

1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27C por tiazol-2-carbaldehído y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 230B

30

1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-amina

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 230A en el Ejemplo 1B.

35

Ejemplo 230C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-2-ilmetil]piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol de ácido clorhídrico por el Ejemplo 230B en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

45

Ejemplo 231

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil]piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil]benzamida

50

Ejemplo 231A

1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27C por tiazol-4-carbaldehído y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 231B

60

1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-amina

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 231A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 231C

65

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-4-

-ilmetil)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol de ácido clorhídrico por el Ejemplo 231B en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,13 (d, 2H), 7,03-7,07 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,89-2,94 (m, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 232

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por (4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,10 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,22 (t, 1H), 3,51-3,62 (m, 6H), 3,19 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,45-1,49 (m, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 233

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 233A

4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina por 2-(4-aminopiperazin-1-il)etanol en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 233B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 233A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,17 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 2,95 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

Ejemplo 234

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-({[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 234A

1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

A una mezcla de 1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (438 mg) en metanol (10 ml) se le añadió una mezcla de formaldehído al 37 % en agua (0,53 ml) y borohidruro sódico (267 mg). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo (15 ml), se lavó con salmuera y una solución de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 234B

(S)-1-metilpirrolidin-3-amina

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 234A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 234C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-({[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por el Ejemplo 234B y 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 310B en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,29 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,14 (s a, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (m, 4H),

5 2,33 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (s a, 1H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 235

10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 235A

15 4-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano por 1-fluoro-3-yodopropano en el Ejemplo 210A.

Ejemplo 235B

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 235A y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,89 (s a, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,152 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,03 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 5H), 1,83 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (s a, 1H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 236

30 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil]benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 218E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H),

40 7,33 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,17-3,25 (m, 8H), 2,76 (s a, 2H), 2,58 (s a, 2H), 1,89-2,01 (m, 6H), 1,80 (a, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 237

45 N-[[4-[[4-(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 237A

50 4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-amina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 237B

55 N-[[4-[[4-(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 218E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 237A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,51-8,55 (m, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,81-3,82 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,10 (s a, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 2H), 1,35-1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

65

Ejemplo 238

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por 1-(aminometil)ciclohexanol en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,18 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,54-1,58 (m, 4H), 1,36-1,43 (m, 7H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 239

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 179A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

Ejemplo 240

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 240A

30 4-(4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por (4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 240B

35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 240A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 2H), 8,63 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,33-7,34 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,72 (a, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,94-2,01 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,24 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 241

45 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 240A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,26 (s, 2H), 8,55 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,67-3,72 (m, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 6H), 1,95-2,01 (m, 5H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 242

60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-hidroxi-1-tetrahydro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por 2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,03 (t, 1H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,56-3,73 (m, 4H), 3,26 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,17 (s a, 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 243

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il) amino]fenil]sulfonyl)benzamida

5

Ejemplo 243A

4-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano por 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol en el Ejemplo 210A. Después de la concentración de la mezcla de reacción, el compuesto del título se recogió por filtración de la suspensión de éter.

Ejemplo 243B

15

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il)amino]fenil]sulfonyl)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 243A y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s a, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,22 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,24 (t, 2H), 3,65 (s a, 1H), 3,02 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,27 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (s a, 1H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 244

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

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,26 (s, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,04 (t, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,25-3,31 (m, 6H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,14-2,18 (m, 6H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 245

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

Ejemplo 245A

4-(metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina por metanamina en el Ejemplo 1F.

45

Ejemplo 245B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 245A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (m, 2H), 8,54 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,06 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,01 (m, 4H), 2,96 (d, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H)

55

Ejemplo 246

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonyl)benzamida

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 245A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,32 (s a, 1H), 11,20 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,94 (t, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,97 (d, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

65

Ejemplo 247

4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, PYRIDINE-d₅) δ ppm 12,45 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,35 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 3,78 (t, 4H), 3,41 (q, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,34 (m, 6H), 2,24 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 248

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 224D en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,11 (m, 4H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,18 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,53 (m, 5H), 1,26 (m, 7H).

Ejemplo 249

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 249A

30 8-cloro-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-ene-7-carbaldehído

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexanona por 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona en el Ejemplo 224A.

Ejemplo 249B

35 8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-ene-7-carbaldehído

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 224A por el Ejemplo 249A en el Ejemplo 224B.

Ejemplo 249C

40 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 224B por el Ejemplo 249B en el Ejemplo 224C.

Ejemplo 249D

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 224C por el Ejemplo 249C en el Ejemplo 224D.

Ejemplo 249E

55 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 249D en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 249F

60 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-oxociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

65 Una mezcla del Ejemplo 249E (20 mg) y p-toluenosulfonato de piridinio (16,8 mg) en acetona/H₂O (1:1,3 ml) se calentó en un microondas a 135 °C durante 8 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del disolvente dieron el producto.

Ejemplo 249G

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

5 A una mezcla del Ejemplo 249F (120 mg) en diclorometano (2 ml) y metanol (0,5 ml) se le añadió morfolina (37 mg) y un complejo 2-picolina borano (15,04 mg). La mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con NHCO₃ acuoso, agua, y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo, después de la evaporación del disolvente, se disolvió en diclorometano y se sometió a cromatografía con NH₃ 7 N al 10 % en metanol al 5 % en diclorometano para dar el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,58 (m, 5H), 3,01 (m, 5H), 2,63 (m, 6H), 2,10 (m, 14H), 1,61 (m, 3H), 1,26 (m, 3H).

Ejemplo 250

N-[(4-[[[1-aminociclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)- 4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por 1-(aminometil)ciclohexanamina, 2ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,31-7,34 (m, 4H), 6,99-7,08 (m, 4H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,55 (d, 2H), 2,94 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,50-1,64 (m, 8H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

25

Ejemplo 251

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,58-8,60 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,11-2,18 (m, 8H), 1,94 (s, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

35

Ejemplo 252

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

40

Ejemplo 252A

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175D mediante el reemplazo de 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo con el Ejemplo 26A.

Ejemplo 252B

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzoico ácido

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175E mediante el reemplazo del Ejemplo 175D con v 252A.

55

Ejemplo 252C

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

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E con el Ejemplo 252B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 3H), 7,25 - 7,29 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 4H), 3,00 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,84 - 1,95 (m, 1H), 1,56 - 1,66 (m, 2H), 1,21 - 1,31 (m, 3H), 1,16 (d, 3H).

65

Ejemplo 253

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]1}etil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 253A

1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etanol

10 A una mezcla del Ejemplo 218A (3,52 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió lentamente cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano, 7,08 ml) a -78 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se añadió agua con hielo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con diclorometano al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título.

15

Ejemplo 253B

1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etanonona

20 A una mezcla del Ejemplo 253A (1,18 g) en diclorometano (20 ml) se le añadió lentamente Peryodinano de Dess-Martin (2,457 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con éter. La mezcla resultante se lavó con NaOH acuoso y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con diclorometano al 0-100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título.

25

Ejemplo 253C

4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 El Ejemplo 253B (2,06 g) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,92 g) se trató con isopropóxido de titanio (IV) (4,59 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,493 g) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se añadió NaOH acuoso. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml). El precipitado se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 0-25 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 253D

40 1-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175C mediante el reemplazo del Ejemplo 175B con el Ejemplo 253C.

Ejemplo 253E

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

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175D mediante el reemplazo 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo y el Ejemplo 175C con el Ejemplo 26A y el Ejemplo 253D, respectivamente.

Ejemplo 253F

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175E mediante el reemplazo del Ejemplo 175D con el Ejemplo 253E.

Ejemplo 253G

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

65 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 26C con el Ejemplo 253F. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (d,

1H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,57 - 2,73 (m, 1H), 2,23 (s, 4H), 1,78 - 2,15 (m, 5H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

5 Ejemplo 254

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metil-piperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 253F y el Ejemplo 174A. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 2,81 - 3,04 (m, 10H), 2,58 - 2,67 (m, 1H), 2,29 - 2,45 (m, 5H), 2,15 - 2,28 (m, 4H), 1,92 - 2,13 (m, 3H), 1,82 (d, 1H), 1,29 - 1,41 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (d, 6H).

15

Ejemplo 255

4-{4-[(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

20

El compuesto del título se obtuvo mediante la separación de la mezcla racémica del Ejemplo 175F en una HPLC quiral. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,31 (1H, s), 11,25 (1H, s), 8,62 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,53 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,24 - 7,31 (4H, m), 7,17 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,96 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,26 (2H, s), 3,85 (2H, dd), 3,21 - 3,33 (5H, m), 3,01 (4H, s), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,22 - 1,31 (2H, m), 1,17 (3H, d).

25

Ejemplo 256

4-{4-[(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

30

El compuesto del título se obtuvo mediante la separación de la mezcla racémica del Ejemplo 175F en una HPLC quiral. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,31 (1H, s), 11,25 (1H, s), 8,62 (1H, t), 8,50 (1H, d), 7,68 (1H, dd), 7,53 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,37 (1H, t), 7,24 - 7,31 (4H, m), 7,17 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,96 (1H, t), 6,69 (1H, dd), 6,42 (1H, d), 6,26 (2H, s), 3,85 (2H, dd), 3,21 - 3,33 (5H, m), 3,01 (4H, s), 2,29 - 2,39 (2H, m), 2,15 - 2,22 (2H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,22 - 1,31 (2H, m), 1,17 (3H, d).

35

Ejemplo 257

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 253F y el Ejemplo 7A. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,79 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,60 (t, 4H), 3,43 (q, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,63 (d, 1H), 2,33 - 2,47 (m, 6H), 2,22 (d, 4H), 1,94 - 2,15 (m, 3H), 1,75 - 1,86 (m, 3H), 1,32 - 1,40 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

45

Ejemplo 258

4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)benzamida

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 253F y el Ejemplo 173C. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 4H), 6,99 - 7,12 (m, 4H), 6,81 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,77 (s, 1H), 2,54 - 2,66 (m, 3H), 2,15 - 2,30 (m, 4H), 1,94 - 2,14 (m, 5H), 1,73 - 1,87 (m, 3H), 1,57 - 1,68 (m, 2H), 1,44 - 1,54 (m, 2H), 1,31 - 1,40 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (d, 2H).

55

60

Ejemplo 259

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

65

Ejemplo 259A

4-(ciclohexilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por ciclohexilmetilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 259B

- 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 259A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,18 (t, 2H), 2,96 (m a, 4H), 2,65 (d, 2H), 2,06 (m a, 6H), 1,87 (s, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 1,30 (t, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,91 (m, 3H), 0,85 (s, 6H).

Ejemplo 260

- 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 260A

- 25 4-(morfolinoamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por morfolin-4-amina en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 260B

- 30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

- 35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 126C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 260A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,28 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,40 - 7,46 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,00 - 3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 261

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

- 45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 180A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,45 - 8,70 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,23 - 3,38 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,07 - 2,21 (m, 6H), 1,79 - 1,96 (m, 4H), 1,57 - 1,64 (m, 1H), 1,41 - 1,51 (m, 1H), 1,37 (t, 2H), 1,22 - 1,33 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 262

- 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 260A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,45 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 3H), 6,71 - 6,81 (m, 3H), 6,67 (d, J=2,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,61 - 3,78 (m, 2H), 2,99 - 3,08 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,08 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 263

- 65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por tetrahidro-2H-piran-4-amina, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,85-3,87 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,11-2,16 (m, 7H), 1,87-1,93 (m 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,36 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

Ejemplo 264

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(3-metil-oxetan-3-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por (3-metiloxetan-3-il)metanamina en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 2H), 8,67 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,55 (d, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,11-2,15 (m, 7H), 1,93 (s 3H), 1,36 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

Ejemplo 265

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(4-metoxiciclohexil)amino)-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por 4-metoxiciclohexanamina en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 2H), 8,83 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,24-3,25 (m, 5H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 8H), 1,92 (m 3H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 266

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(3-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenceno por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 4-(3-aminopropil)tiomorfolin-1,1-dióxido en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,78 (t, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 267

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{2-(2-oxo-piperidin-1-il)etil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenceno por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-(2-aminoetil)piperidin-2-ona en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,17 (m, 8H), 1,94 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 268

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil}amino}fenil}sulfonil}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenceno por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidona en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 269

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{2-piridin-4-ilet}amino}fenil}sulfonil}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxietil)-piperidin-4-ilamina por 4-(2-aminoetil)piridina y 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A, excepto que material se purificó por HPLC preparativa en una columna fenomenex Luna C8(2) de 5 μ m 100 Å AXIA c (30 mm x 75 mm). Se usó un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, a una caudal de 50 ml/minuto (0-0,5 minutos acetonitrilo al 10 %, 0,5-6,0 minutos gradiente lineal de acetonitrilo al 10-100 %, 6,0-7,0 minutos acetonitrilo al 100 %, 7,0-8,0 gradiente lineal de acetonitrilo al 100-10 %) para aislar el compuesto del título en forma de la sal del ácido trifluoroacético. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,45 (s a, 1H), 11,18 (s a, 1H), 8,77 (d, 2H), 8,61 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,77 (q, 2H), 3,68-3,54 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,01 (d, 2H), 1,45 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 270

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-morfolin-4-il-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por morfolina en el Ejemplo 189A, excepto que el material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ m, y que eluyó con un gradiente de CH₃CN 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que dio el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,69 (t, 4H), 3,13 (t, 4H), 3,03 (s a, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (s a, 4H), 2,14 (t a, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 271

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-(4-metoxi-piperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 4-metoxi-piperidina en el Ejemplo 189A, excepto que el material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ m, y que eluyó con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que dio el producto en forma de una sal trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (s a, 4H), 2,13 (t a, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 272

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo morfolina por pirrolidina en el Ejemplo 249G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,06 (m, 15H), 2,23 (m, 6H), 1,84 (m, 6H), 1,62 (m, 4H), 1,24 (m, 3H).

Ejemplo 273

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[2-(3-oxo-piperazin-1-il)etil]amino]fenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 273A

3-nitro-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etilamino]-benzenosulfonamida

Se añadieron 4-(2-amino-etil)-piperazin-2-ona (5,51 g) y trietilamina (9,07 ml, 6,59 g) a 1,4-dioxano (100 ml), N,N-dimetilacetamida (20 ml) y agua (10 ml) y se mezcló hasta que se disolvió. Se añadió 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (7,00 g) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por recristalización a partir de metanol al 20 % en diclorometano con lavado posterior del sólido recristalizado con metanol al 10 % en diclorometano seguido de lavado con diclorometano al 100 %.

Ejemplo 273B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-{[2-(3-oxo-piperazin-1-il)etil]amino}fenil)sulfonyl]benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 273A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s a, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06-7,01 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,48 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 2,72 (s a, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (s a, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 274

4-[4-({4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonyl)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 125D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 174A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,62 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 9,55 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,53 (m, 8H), 3,30 (m, 8H), 3,23 (m, 4H), 2,90 (s, 6H), 2,84 (s, 3H).

Ejemplo 275

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenzoceno por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metilamina en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 276

35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenzoceno por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1,1-dioxidotetrahidrotien-3-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s a, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 277

50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]benzamida

Ejemplo 277A

4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

55 Una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (1,056 g), (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (0,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,68 g) en una solución de dimetilsulfóxido anhidro (15 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 277B

60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]benzamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 277A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,88 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 278

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil} sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 187A (0,079 g), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0,016 g), y acetato de paladio (0,0045 g) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta mezcla se le añadió bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)cinc (II) (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró, y el residuo se purificó por HPLC Prep. de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron, y el disolvente orgánico se retiró parcialmente. La mezcla resultante se trató con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s a, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33-7,39 (m, 4H), 7,08 (s a, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,85 (t, 1H), 3,87-3,89 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,11-2,15 (m, 4H), 1,88-1,91 (s, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 279

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

Ejemplo 279A

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

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

Ejemplo 279B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 279A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,12-2,22 (m, 4H), 1,95 (s a, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 280

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[2-(3-oxo-piperazin-1-il)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 273A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s a, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,28-6,23 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (m, 6H), 2,70 (s a, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (s a, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 281

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 187A y durante 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por clorhidrato de 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona en el Ejemplo 189A, excepto que el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 0μ, y que eluyó con

un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que dio el producto en forma de una sal trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,34 (d a, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,83 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,02 (s a, 4H), 2,81 (dd, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,40 (dd, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 282

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-6-oxo-piperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-cloro-3-nitrobenenosulfonamida por el Ejemplo 187A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por clorhidrato de 5-amino-1-metilpiperidin-2-ona en el Ejemplo 189A, excepto que el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ, y que eluyó con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que dio el producto en forma de una sal trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50 %. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,31 (d a, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,02 (s a, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 283

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 283A

3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)benenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por piperidin-1-amina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 283B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 283A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,27 (s a, 1H), 11,33 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,67 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 284

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 283A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,07 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 2,99 (m, 4H), 2,75 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 285

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil} sulfonil)benzamida

Ejemplo 285A

4-(4-clorofenil)-1-metil-1 H-pirazol-5-carbaldehído

4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (0,500 g), ácido 4-clorofenilborónico (0,455 g), bromuro de tetrabutilamonio (0,853 g), carbonato potásico (0,914 g) y acetato de paladio (0,030 g) se agitaron juntos en 5 ml de agua y se calentaron a 45 °C. Después de agitarse durante 2,5 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml)

y se lavó con agua (25 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el material en bruto. El sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (SF40-80) eluida usando un gradiente de acetato de etilo del 5 % al 25 %/hexanos durante 30 minutos.

5 **Ejemplo 285B**

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2 carboxaldehído por el Ejemplo 285A y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 285C

15 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 285B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 285D

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 285C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, CDCL₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 6H), 6,97 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,53 (d, 2H), 6,08 (s, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 1,98 (d, 1H), 1,72 (s, 2H), 1,52 - 1,33 (m, 2H).

Ejemplo 286

30 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{3-metil-oxetan-3-il}metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

Ejemplo 286A

35 4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por (3-metiloxetan-3-il)metanol en el Ejemplo 279A.

40 **Ejemplo 286B**

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{3-metil-oxetan-3-il}metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 286A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,91 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).

50 **Ejemplo 287**

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

55 **Ejemplo 287A**

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por clorhidrato de (tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 287B

65 3-nitro-4-((1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

El Ejemplo 287A (150 mg) se suspendió en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de Oxone® (220 mg) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se filtró y se lavó con una solución de Na₂S₂O₃ y agua. El sólido se secó en un horno de vacío durante una noche y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

Ejemplo 287C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 287B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,95 (m, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

15

Ejemplo 288

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

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por tiazol-5-ilmetanamina, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 2H), 9,13 (t, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39-7,42 (, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,91 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,18 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

25

Ejemplo 289

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonyl]benzamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 279A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,27-6,29 (m, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,24 (s a, 2H), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,65 (dd, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

35

Ejemplo 290

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

40

Ejemplo 290A

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enecarbaldehído

45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 253B mediante el reemplazo del Ejemplo 253A con el Ejemplo 19C.

50

Ejemplo 290B

4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A mediante el reemplazo del Ejemplo 27C con el Ejemplo 290A.

55

Ejemplo 290C

1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B mediante el reemplazo del Ejemplo 1A con el Ejemplo 290B.

Ejemplo 290D

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

65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20D mediante el reemplazo del Ejemplo 20A y el Ejemplo 20C con el Ejemplo 26A y el Ejemplo 290C, respectivamente.

Ejemplo 290E

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E mediante el reemplazo del Ejemplo 1D con el Ejemplo 290D.

Ejemplo 290F

15 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E con el Ejemplo 290E. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,85 - 1,95 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 291

25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([2-tetrahydro-2H-piran-4-iletil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 291A

30 3-nitro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F mediante el reemplazo (tetrahidropiran-4-il)metilamina con 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina.

Ejemplo 291B

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([2-tetrahydro-2H-piran-4-iletil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 291A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,41 (q, 2H), 3,23 - 3,30 (m, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,08 - 2,21 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,52 - 1,67 (m, 5H), 1,37 (t, 2H), 1,14 - 1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 292

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-([2-(trifluorometoxi)etil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 292A

50 3-nitro-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina por piperidin-1-amina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 292B

60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-([2-(trifluorometoxi)etil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 292A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,36 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,21 (m, 3H), 4,28 (t, 2H), 3,72 (q, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 293

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[[2-(2-metiloxietoxi)etil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

5

Ejemplo 293A

4-(2-(2-metoxietoxi)etilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por 2-(2-metoxietoxi)etanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 293B

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[[2-(2-metiloxietoxi)etil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 293A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,96 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 294

25

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[[3-(metil-sulfonyl)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 294A

30

4-(3-(metiltio)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metil-amina por 3-(metiltio)propan-1-amina en el Ejemplo 1F.

35

Ejemplo 294B

4-(3-(metilsulfonyl)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 El Ejemplo 294A (150 mg) se suspendió en diclorometano anhidro (5 ml) y se añadió ácido meta-cloroperóxibenzóico (848 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión turbia se filtró. El sólido se lavó con una solución acuosa de Na₂S₂O₃, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. El sólido se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 294C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[[3-(metil-sulfonyl)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 294B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (m, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,05 (t, 4H), 2,98 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

55

Ejemplo 295

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-ilo)propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenceno por el Ejemplo 337A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 4-(3-aminopropil)tiormorfolin-1,1-dióxido en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,11 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,72 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

65

Ejemplo 296

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

5

Ejemplo 296A

bromuro de (2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)cinc (II)

10 Un matraz de fondo redondo de 25 ml se secó a 120 °C durante 6 horas. Se enfrió por una corriente de N₂ seco. A este matraz se le cargó con cinc (0,508 g). El matraz se calentó a 70 °C a alto vacío durante 30 minutos. Después de volverse a llenar con N₂, se añadieron yodo (0,033 g) y N,N-dimetilacetamida (5,2 ml) y la mezcla resultante se agitó hasta que el color rojo del yodo se hubo desvanecido. Después, se añadió 4-(2-bromoetil)tetrahydro-2H-piran (1,0 g) a la mezcla anterior a través de una jeringuilla. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 12 horas a 70 °C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

15

Ejemplo 296B

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

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)cinc (II) por el Ejemplo 296A en el Ejemplo 278. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,24-3,29 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,83-2,86 (m, 3H), 2,27 (s, 2H), 2,12-2,14 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,46-1,62 (m, 6H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

25

Ejemplo 297

30 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]sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 297A

35 4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

(1,4-Dioxan-2-il)metanol (380 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) se trató con hidruro sódico (60 %) (245 mg) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (675 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió otra porción de hidruro sódico (60 %, 245 mg). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se inactivo con agua enfriada con hielo (3 ml). La mezcla turbia se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con metanol para dar el compuesto del título.

40

Ejemplo 297B

45 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]sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 297A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 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).

55

Ejemplo 298

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[2-(2-metoxietoxi)etil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 293A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 11,15 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

65

Ejemplo 299

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenceno por el Ejemplo 337A y durante 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1,1- dioxidotetrahidrotien-3ilamina en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 300

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]fenil)sulfonyl]benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 292A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (m, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,31 (t, 2H), 3,78 (q, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 301

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1,1-dioxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 301A

30 3-nitro-4-((1-dioxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 294A por el Ejemplo 287A en el Ejemplo 294B.

Ejemplo 301B

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1,1-dioxidotetrahidro-2H-tioplan-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B 6C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 301A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,26 (m, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,09 (m, 8H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 302

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2,2-difluoroetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 302A

4-(2,2-difluoroetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por 2,2-difluoroetanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 302B

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(2,2-difluoroetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 302A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,46 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 6,76 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 303

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,28 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,01 (m, 4H), 6,70 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 304

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,26 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 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 305

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4,4-difluorociclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por 4,4-difluorociclohexanamina, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 2H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 1,95-2,18 (m, 14H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,38 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 306

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 306A

1,6-dioxaespiro[2.5]octan-2-carbonitrilo

Una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10,0 g) y 2-cloroacetnitrilo (7,55 g) en *tert*-butanol (10 ml) se trató con *tert*-butóxido potásico 1,0 N (100 ml) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua (10 ml) y HCl al 10 % (20 ml). La mezcla de reacción se concentró a un tercio de su volumen original y se extrajo con éter dietílico cuatro veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con acetato de etilo al 20-40 % en hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 306B

2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetnitrilo

El Ejemplo 306A (11,5 g) se disolvió en diclorometano (40 ml) en una botella de polipropileno. La botella se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió lentamente fluoruro de hidrógeno al 70 % -piridina (10,31 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. Se usó NaHCO₃ sólido adicional para neutralizar la mezcla cuidadosamente hasta que el burbujeo cesó. La fase orgánica se aisló y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces (150 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 1 %, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto deseado que se usó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 306C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

- 5 El Ejemplo 306B (11,78 g) en 2-propanol (150 ml) y agua (37,5 ml) se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió borohidruro sódico (4,2 g). La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se detuvo con acetona y se agitó durante 1 hora más. El líquido transparente se separó del sólido por decantación. Se usó acetato de etilo adicional para lavar el sólido y se decantó. La solución orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con acetato de etilo al 20-40 % en hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 306D

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 306C en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 306E

- 20 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il}-N-{{[4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 306D y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,26-6,28 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,24 (s a, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,82-1,89 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 307

- 30 4-(4-{{[4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil}piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}benzamida

Ejemplo 307A

- 35 4-(4-clorofenil)-2-fluoro-5-metilpiridina

- 40 Una mezcla de 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (1,9 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,504 g), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,463 g) y carbonato sódico (2,55 g) en etanol (20 ml), agua (10 ml) y tolueno (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó, y las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo adicional, tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5 % en hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 307B

5-(bromometil)-4-(4-clorofenil)-2-fluoropiridina

- 50 Una mezcla del Ejemplo 307A (1,2 g), *N*-bromosuccinimida (1,06 g) y AIBN (azobisisobutironitrilo) (0,178 g) en CCl₄ (30 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriarse, el sólido se retiró por precipitación. El filtrado se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice que eluyó con acetato de etilo al 3 % en hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 307C

- 55 4-((4-(4-clorofenil)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 60 Una mezcla del Ejemplo 307B (1,24 g), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,768 g) y carbonato potásico (0,570) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional, tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para dar el compuesto del título.

65

Ejemplo 307D

4-((4-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Una mezcla del Ejemplo 307C (1,6 g) y HCl al 5 % (20 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró a sequedad. Este sólido se volvió a disolver y se añadió a tetrahidrofurano (50 ml). A esta mezcla se le añadieron BOC₂O (di-*t*-butil-dicarbonato) (1,118 g), trietilamina (0,72 ml) y 4-dimetilamionpiridina (1,4 g). El disolvente se retiró, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC Prep, que eluyó con acetonitrilo al 20-100 %/agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % para dar el compuesto del título.

Ejemplo 307E

4-((4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 15 El Ejemplo 307D (0,404 g) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se trató con hidruro sódico al 60 % (0,24 g) a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió 2-yodopropano (0,204 g). La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo adicional, tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % en hexanos para dar Ejemplo 307E y el Ejemplo 307F.

Ejemplo 307F

- 25 4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Este compuesto se aisló en forma de un subproducto durante la preparación del Ejemplo 307E.

Ejemplo 307G

- 30 4-(4-clorofenil)-1-isopropil-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 307E en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 307H

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20C por el Ejemplo 307G y el Ejemplo 20A por el Ejemplo 26A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 307I

- 45 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 307H en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 307J

- 50 4-(4-([4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamidamida

- Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 307I en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,07 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,53 (m, J 3H), 7,38-7,45 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,31 (m, 6H), 3,09 (s, 2H), 3,00 (s, 4H), 2,26 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).

Ejemplo 308

- 60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]fenil)sulfonil]benzamidamida

Ejemplo 308A

4-sulfamoil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

5 Ácido 4-sulfamoilbenzoico (201 mg), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (144 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (288 mg) se combinaron en acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y la mezcla de reacción se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida que eluyó con un gradiente de metanol al 2 %/diclorometano a metanol al 10 %/diclorometano.

10

Ejemplo 308B

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

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 308A y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,03 (s a, 4H), 2,74 (s a, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,59 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

20

Ejemplo 309

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

25

Ejemplo 309A

4-(2-metoxietilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

30

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 159C y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-metoxietilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 309B

35

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 309A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d., 1H), 6,27 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 310

45

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

Ejemplo 310A

50

4-(aminometil)ciclohexanol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 311A mediante el reemplazo (4-metoxifenil)metanamina con (4-hidroxifenil)metanamina.

55

Ejemplo 310B

2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 G mediante el reemplazo del Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida.

Ejemplo 310C

65

trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-

nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 310B (100 mg), trietilamina (0,2 ml) y el Ejemplo 310A (35 mg) en dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 20 horas y se concentró. El residuo se purificó por RP-HPLC (acetonitrilo al 10-70 % en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1 %/70 minutos) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal del ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,50 - 3,68 (m, 3H), 3,20 - 3,27 (m, 3H), 2,93 - 3,07 (m, 2H), 2,66 - 2,82 (m, 2H), 2,13 - 2,22 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 3H), 1,50 - 1,60 (m, 1H), 1,44 (s, 2H), 0,96 - 1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 311

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

Ejemplo 311A

(4-metoxiciclohexil)metanamina

(4-Metoxifenil)metanamina (1 g) en etanol (10 ml) se trató con Rh-Al₂O₃ seco al 5 % (0,5 g) en H₂ (3,45 MPa (500 psi)) a 60 °C durante 6 horas y después a 125 °C durante 26 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 311B

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

4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (15 g) y el Ejemplo 311A (11,71 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se trató con trietilamina (28,5 ml) durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se cargó en una columna C18 y eluyó con acetonitrilo al 40-55 % en agua para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 311C

4-(((Cis-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este compuesto se hizo a partir del mismo procedimiento del que también se produjo el Ejemplo 311B.

Ejemplo 311 D

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 311B, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,55 - 8,62 (m, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,00 - 3,10 (m, 5H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (d, 6H), 2,00 (d, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,78 (d, 2H), 1,53 - 1,65 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,96 - 1,12 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 312

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

El compuesto del título (sal del ácido trifluoroacético) se obtuvo durante la purificación del Ejemplo 310C. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,39 (s, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 - 7,43 (m, 5H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (t, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,24 - 3,29 (m, 2H), 2,91 - 3,07 (m, 2H), 2,60 - 2,81 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,57 - 1,72 (m, 4H), 1,43 (t, 7H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 313

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 311C, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,36 - 3,39 (m, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (d, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,81 (dd, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23 - 1,41 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 314

10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-piran-4-iletoxi)fenil}sulfonil}benzamida

Ejemplo 314A

15 3-nitro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol en el Ejemplo 279A.

20 **Ejemplo 314B**

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-(2-tetrahydro-2H-piran-4-iletoxi)fenil}sulfonil}benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 314A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

30

Ejemplo 315

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

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 309A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 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 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

40

Ejemplo 316

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-[3-(metil-sulfonil)propoxi]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

45

Ejemplo 316A

4-(3-(metiltio)propoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por 3-(metiltio)propan-1-ol en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 316B

4-(3-(metilsulfonil)propoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 294A por el Ejemplo 316A en el Ejemplo 294B.

Ejemplo 316C

60 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-[3-(metil-sulfonil)propoxi]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 316B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,29 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 317

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 317A

4-(3-metoxipropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 3-metoxipropan-1-amina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 317B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 317A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,24 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,04 - 7,12 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,01 - 3,08 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

20

Ejemplo 318

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-metoxipropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 317A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,39 (s, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,15 - 8,24 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,04 - 7,13 (m, 3H), 6,73 - 6,81 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 3,39 (t, 2H), 3,32 (q, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,96 - 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 319

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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

35

Ejemplo 319A

4-(2-cianoetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 3-aminopropanonitrilo en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 319B

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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 319A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,26 (d, 1H), 9,06 (t, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,04 - 7,11 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,83 (q, J=6,7 Hz, 2H), 3,01 - 3,08 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,07 - 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

50

Ejemplo 320

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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 319A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,41 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,05 (t, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,05 - 7,13 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 - 6,76 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 3,83 (q, 2H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,08 - 2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

Ejemplo 321

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(3R)-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 310C mediante el reemplazo del Ejemplo 310A con 5-aminometil-admantan-2-ol. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,13 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,11 - 2,21 (m, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 3H), 1,49 - 1,60 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 1,29 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 322

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[Cis-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 310C mediante el reemplazo del Ejemplo 310A con 5-aminometil-admantan-2-ol. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 2H), 8,57 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,08 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,09 - 2,21 (m, 6H), 1,82 - 1,96 (m, 7H), 1,55 - 1,69 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 - 1,27 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 323

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 323A

30 3-nitro-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por 3,3,3-trifluoropropan-1-amina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 323B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 323A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,99 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 324

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

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 323A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,02 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,63 (q, 2H), 2,97 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 325

N-({5-bromo-6-((tetrahidro-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-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 325A

5-bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

65 La mezcla del Ejemplo 329A (93 mg), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (40 mg) y trietilamina (0,144 ml) en dioxano anhidro (4 ml) se calentó a 110 °C durante una noche. El disolvente orgánico se retiró al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 325B

N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 325A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,28 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 326

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo sulfonamida de 4-cloro-3-nitrobenceno por el Ejemplo 337A y 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por clorhidrato de (1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metilamina en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,26 (dd, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,04 (m, 5H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 327

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 306D en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 2H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,12-2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80-1,89 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 328

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-(trifluorometil)sulfonil}fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 328A

4-(metilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 159C y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 328B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-(trifluorometil)sulfonil}fenil)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 328A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,91 (d, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 329

N-({5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 329A

5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonamida

Se enfrió cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (8,2 g) en metanol (20 ml) a 0 °C. A esta mezcla se le añadió NH₃ 7 N en metanol (80 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a baja

temperatura, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50 % en hexanos para dar el compuesto del título.

5

Ejemplo 329B

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

10 Se trató (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,65 g) en tetrahidrofurano (20 ml) con hidruro sódico al 60 % (0,895 g). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió el Ejemplo 329A (1,519 g). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se vertió en agua, se neutralizó con HCl acuoso al 10 % y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con acetato de etilo al 20 %-60 % en hexanos para dar el compuesto del título.

15

Ejemplo 329C

20 N-[[5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 329B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,12-2,14 (m, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

25

Ejemplo 330

30 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 330A

35 1-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazina

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 307F en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 330B

40 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20C por el Ejemplo 330A y el Ejemplo 20A por el Ejemplo 26A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 330C

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 330B en el Ejemplo 1E.

50

Ejemplo 330D

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)fenil)sulfonil)benzamida

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 330C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (dd1H), 7,54-7,56 (m, 3H), 7,47 (d, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,61-1,63 (m, 2H), 1,28 (d, 6H).

60

Ejemplo 331

65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil]benzamida

Ejemplo 331A

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

- 5 Una mezcla del Ejemplo 329B (0,070 g), 2-(tributilstannilo)tiazol (0,090 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,069 g) en dioxano (2 ml) se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriarse, la mezcla se cargó en una columna de gel de sílice y eluyó con una mezcla 1:3 de acetato de etilo:hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 331B

- 10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il}sulfonil} benzamida

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 331A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37-7,38 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,91 (dd, 2H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,12-2,20 (s, 8H), 1,94 (s, 2H), 1,45-1,47 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 332

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-{{(2-metiloxietil)amino} carbonil}fenil}sulfonil]benzamida

Ejemplo 332A

N-(2-metoxietil)-4-sulfamoilbenzamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por 2-metoxietanamina en el Ejemplo 308A.

Ejemplo 332B

- 35 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-{{(2-metiloxietil)amino} carbonil}fenil}sulfonil]benzamida

- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 332A y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,28 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 7,94 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (s a, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s a, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 333

- 45 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 333A

- 50 5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- Una mezcla del Ejemplo 329B (0,702 g), dicianocinc (0,129 g) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,231 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se desgasificó a través de un ciclo vacío/nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con acetato de etilo al 20 %-60 % en hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 333B

- 60 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 333A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,41 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,54 (s a, 2H), 3,02 (s a, 4H), 2,76 (s a, 2H), 2,18(s, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,49 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 334

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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-acetilpiperidin-4-amina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 310B en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s a, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,73 (s a, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (s a, 2H), 1,65-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 335

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-(metil-sulfonil)piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s a, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,92 (s a, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 336

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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 336A

30 4-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F mediante el reemplazo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina con (1,4-dioxan-2-il)metanamina.

Ejemplo 336B

35 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-indol-5-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 336A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 2H), 8,54 - 8,63 (m, 2H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,76 - 3,82 (m, 3H), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,10 - 2,22 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 337

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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 337A

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 337B

60 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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-acetilpiperidin-4-amina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 337A en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 6,24 (t, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,72 (s a, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (s a, 2H), 1,66-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 338

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil}sulfonyl}benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 337A en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95 (s a, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 339

15 4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonyl}benzamida

Ejemplo 339A

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencilo)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27C por 4-trifluorometil-2-bromobenzaldehído y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 339B

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina por el Ejemplo 339A en el Ejemplo 307A.

Ejemplo 339C

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)benzoico

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 339B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 339D

40 4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonyl}benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 339C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24, (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 8H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,24-3,31 (m, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 340

50 4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi}fenil}sulfonyl}benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 339C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 279A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,40, (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 8H), 7,16 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,30 (s, 4H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,31-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 341

60 4-{{4-{{5-*tert*-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}metil}piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil}amino}fenil}sulfonyl}benzamida

Ejemplo 341A

65 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-(2-bromo-4-*tert*-butilbencilo)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27C por 4-*terc*-butil-2-bromobenzaldehído y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 150A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 341B

5 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((5-*terc*-butil-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina por el Ejemplo 341A en el Ejemplo 307A.

10 Ejemplo 341C

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((5-*terc*-butil-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 341B en el Ejemplo 1E.

15 Ejemplo 341D

4-{4-[(5-*terc*-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 341C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22, (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34-7,44 (m, 8H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,30 (m, 6H), 3,04 (s, 4H), 2,29 (s, 4H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

25 Ejemplo 342

4-{4-[(5-*terc*-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonyl)benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 341C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 279A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25, (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35-7,46 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,08 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,32 (s, 4H), 1,64 (dd, 2H), 1,32-1,37 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

35 Ejemplo 343

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

40 Ejemplo 343A

3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)bencenosulfonamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina por 2,2,2-trifluoroetanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 343B

50 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 343A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 344

60 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 343A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,22 (m, 3H), 4,33 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 345

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)carbonil)fenil)sulfonil]benzamida

5

Ejemplo 345A

3-sulfamoil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo ácido 4-sulfamoilbenzoico por ácido 3-sulfamoilbenzoico en el Ejemplo 308A.

Ejemplo 345B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)carbonil)fenil)sulfonil]benzamida

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F el Ejemplo 345A y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,28 (s a, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,42 (t, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (s a, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (dd, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

20

Ejemplo 346

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-indol-5-iloxi)benzamida

25

Ejemplo 346A

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

30

La mezcla racémica del Ejemplo 297A se resolvió en una SFC columna AD quiral para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 346B

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-indol-5-iloxi)benzamida

35

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 346A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s, 2H),

45

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 347

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-indol-5-iloxi)benzamida

50

Ejemplo 347A

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

55

La mezcla racémica del Ejemplo 297A se resolvió en una SFC columna AD quiral para proporcionar el compuesto del título. Ejemplo 347B

60

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-indol-5-iloxi)benzamida

65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 347A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 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).

5 **Ejemplo 348**

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

10 **Ejemplo 348A**

4-(3-morfolinopropilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 159C y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 3-morfolinopropan-1-amina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 348B

20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida 5-iloxi)-N-({4-(metilamino)-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 348A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,38 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,40 (m, 6H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 349

30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 348A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 350

40 N-({5-bromo-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 325A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 11,02(s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,25 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 351

50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 351A

55 4-(2-morfolinetilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 159C y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-morfolinetanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 351B

65 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-morfolin-4-iletíl)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 351A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,37 (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-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 352A

5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino]piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329B por el Ejemplo 325A en el Ejemplo 333A.

Ejemplo 352B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 352A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,19 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 353

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 353A

4-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

A una mezcla de 1-metilpiperidin-4-ol (0,542 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH (60 % en aceite mineral) (0,753 g). Después de agitarse durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,036 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (10 ml). La reacción se retiró a partir del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a ~7 con HCl acuoso 1 N. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se suspendió en diclorometano (ml), se sonicó y después se filtró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 353B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 353A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido) δ 11,03 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (dd, 4H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,79 (s, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,94 (m, 6H), 1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 354

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metil-piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 354A

4-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-metilpiperidin-4-ol por (1-metilpiperidin-4-il)metanol en el Ejemplo 353A.

Ejemplo 354B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[(1-metil-piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 354A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido) δ 11,01 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,05 (d, 2H), 2,95 (s, 4H), 2,89 - 2,59 (m, 7H), 2,17 (s, 6H), 2,00 - 1,78 (m, 5H), 1,53 (s, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 355

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxiopropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 355A

4-cloro-3-formil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

A N,N-dimetilformamida (3,87 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (3,73 ml), que mantuvo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se diluyó con diclorometano (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,98 g) en forma de una solución en diclorometano (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y acetato sódico sólido, se agitó durante 15 minutos y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron a fondo con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 355B

4-(4-clorofenil)-3-formil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

Se combinaron el Ejemplo 355A (6,14 g), ácido 4-clorofenilborónico (4,10 g) y acetato de paladio (II) (0,112 g) en agua para dar una suspensión. Se añadieron carbonato potásico (8,98 g) y bromuro de tetrabutilamonio (4,03 g). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante una noche, se enfrió y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) con el fin de disolver cualquier material insoluble, después se lavó a fondo con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, que eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 10 %/hexanos a acetato de etilo al 40 %/hexanos.

Ejemplo 355C

3-((4-(3-(1H-indol-4-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-4-(4-clorofenil)-5,6-dihidro-piridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 355B y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo por el Ejemplo 68B en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 355D

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 355C en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 355E

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxiopropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se combinaron el Ejemplo 355D (539 mg), 3-bromopropan-1-ol (83 mg) y trietilamina (0,42 ml) en acetonitrilo. La mezcla se calentó a 60 °C durante una noche, se concentró y después se trituró con éter y se filtró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 355F

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxiopropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 355E en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 355G

5 4-(4-([4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxiopropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 355F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,49 (s a, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,24 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,99 (s a, 4H), 2,80 (m, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 5H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 356

15 4-([4-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonyl)-2-nitrofenil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Ejemplo 356A

20 4-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F mediante el reemplazo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina con bencilo 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato.

Ejemplo 356B

30 4-([4-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonyl)-2-nitrofenil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 356A, respectivamente. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 8H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,02 (d, 2H), 3,29 - 3,34 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,70 - 2,88 (m, 4H), 2,08 - 2,23 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,81 - 1,89 (m, 1H), 1,71 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,07 - 1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 357

40 N-([3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 357A

45 3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

A (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,206 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro sódico (0,284 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida (0,355 g) en tetrahidrofurano (2 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se vertió en agua, se hizo ácida (pH=1) con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

Ejemplo 357B

55 5-sulfamoil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 357A (0,455 g) en etanol (3 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se añadió a peróxido de hidrógeno (30 %, 2 ml), seguido de NaOH (1,024 ml) y se calentó a 35 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en diclorometano (50 ml) y HCl acuoso 1 N (25 ml), tras lo cual, se formó un precipitado. El compuesto del título se extrajo en diclorometano (3 x 50 ml). La fase orgánica contenía un sólido que se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título.

Ejemplo 357C

N-([3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 357B en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, CDCL₃) δ 10,35 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,35 (dd, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,05 (dd, 4H), 3,46 (dd, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 358

4-(4-([4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino)fenil]sulfonyl)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 339C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 7H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,63 (dd, J = 8,7, 1,68 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,75 (s a, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,01-3,07 (m, 6H), 2,66-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 4H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 2H).

Ejemplo 359

25 4-{4-([5-*terc*-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino)fenil]sulfonyl)benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 341C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 8H), 7,19 (s, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,74-3,75 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 6H), 2,64-2,67 (m, 2H), 2,29 (s, 4H), 1,99-2,03 (m, 4H), 1,77-1,80 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 360

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-([1-metil-1H-imidazol-5-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico por (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina en el Ejemplo 187B. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16-7,17 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,66 (d, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,02 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 361

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(morfolin-4-ilsulfonyl)fenil]sulfonyl]benzamida

Ejemplo 361A

4-(morfolinosulfonyl]bencenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 66D por cloruro de 4-(morfolinosulfonyl]benceno-1-sulfonyl en el Ejemplo 66E.

Ejemplo 361B

60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(morfolin-4-ilsulfonyl)fenil]sulfonyl]benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 361A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,31 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,79 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 362

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}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5

Ejemplo 362A

4-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 4-aminotiormofolin-1,1-dióxido en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 362B

15 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}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 362A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,86 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 363

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 363A

30 cis-4-morfolinociclohexilcarbamato de *terc*-butilo

35 A una mezcla de morfolina (4,08 ml) y 4-oxociclohexilcarbamato de *terc*-butilo (10 g) agitada durante 24 horas a temperatura ambiente en isopropóxido de titanio (IV) (27,5 ml), se le añadió metanol (10 ml) seguido de una adición cuidadosa de borohidruro sódico (3,55 g). La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con éter (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por FC (gel de sílice 200 g, acetona al 30 % - 100 %/ hexanos) que proporcionó dos productos, el compuesto del título y trans 4-morfolinociclohexilcarbamato.

Ejemplo 363B

40 cis-4-morfolinociclohexanamina bis(2,2,2-trifluoroacetato)

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 363A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 363C

4-(cis-4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 363B en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 363D

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[cis-(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 363C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 12,28 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,03 - 7,12 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,69 - 3,75 (m, 4H), 3,67 (s, 1H), 3,00 - 3,07 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,41 - 2,47 (m, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,07 - 2,16 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 2H), 1,54 - 1,65 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 364

65 N-({5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 329B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,27 (m, 3H), 4,29 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (s, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

5

Ejemplo 365

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{[6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil}benzamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329B por el Ejemplo 325B en el Ejemplo 331A. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,76 (t, 1H), 9,12 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,52 (t, 6H), 3,29 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

15

Ejemplo 366

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

20

Ejemplo 366A

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

25

Se calentaron 3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida (500 mg), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (288 mg) y N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml) a 80 °C en tetrahidrofurano (15 ml) durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaHCO₃ y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se trituró a partir acetato de etilo.

30

Ejemplo 366B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

35

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 366A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 11,08 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,20 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

40

Ejemplo 367

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

45

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 366A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

50

Ejemplo 368

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3,3-dimetilbutil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 3,3-dimetilbutilamina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

60

Ejemplo 369

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[[[1S]-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

65

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por L-leucinol y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 370

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

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por (R)-(-)-tetrahydrofurfurilamina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 371

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por D-valinol y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

20 **Ejemplo 372**

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

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 4-anisidina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 373

30 N-[(4-[[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 2-benzo[1.3]dioxol-5-il-etilamina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 374

40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(2-oxo-pirrolidin-1-il)propil] amino)fenil]sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

45 **Ejemplo 375**

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

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 4-aminofenol y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 376

55 N-[(4-[(2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

60 **Ejemplo 377**

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

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-(3-aminopropil)imidazol y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 378

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[[1S)-1-feniletil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo (1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por S)-(-)-1-feniletilamina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 379

10 N-((2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 379A

15 2-cloro-5-fluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

20 Se calentaron 2-cloro-4,5-difluorobencenosulfonamida (0,683 g), (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,346 g), N,N-diisopropiletilamina (0,681 ml) y dioxano (10 ml) a 65 °C durante 2,5 días. Se añadieron adicionalmente (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,346 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,681 ml) y se continuó calentando a 70 °C durante 1,5 días. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol al 0-3 % en diclorometano como eluyente. El sólido obtenido se trituró con diclorometano para dar el compuesto del título.

Ejemplo 379B

25 N-((2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 379A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,23 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 380

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-[[2-(2-metiloxietoxi)etil]tio]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 380A

4-(2-(2-metoxietoxi)etiltio)-3-nitrobencenosulfonamida

45 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió hidruro sódico (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) para dar una suspensión. Se añadió lentamente 2-(2-metoxietoxi)etanetiol (1 g). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió lentamente 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,616 g) en 10 ml tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla durante una noche, se añadió lentamente agua, se usó y acetato de etilo (20 ml x 3) para extraer el producto. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrarse y concentrarse la mezcla, el producto en bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se purificó, que eluyó con metanol al 0-10 % en diclorometano.

Ejemplo 380B

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-[[2-(2-metoxietoxi)etil]tio]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 380A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,21 (m, 5H), 2,95 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 381

65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[(4-[[2-(2-metiloxietoxi)etil]tio]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 380A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,87 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,22 (m, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,22 (m, 5H), 2,94 (m, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

5

Ejemplo 382

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl)benzamida

10

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por 4-(metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,05 (m, 4H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

Ejemplo 383

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-(metilsulfonyl)fenil]sulfonyl)benzamida

20

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por 4-(metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 7,96 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,26 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

25

Ejemplo 384

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

30

Ejemplo 384A

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 297A mediante el reemplazo (1,4-dioxan-2-il)metanol con (2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol.

35

Ejemplo 384B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F mediante el reemplazo del Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F con el Ejemplo 26C y el Ejemplo 384A, respectivamente. ¹HNMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31 - 7,43 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,98 - 4,07 (m, 2H), 3,54 - 3,67 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,09 - 2,31 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,56 - 1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,08 - 1,27 (m, 8H), 0,92 (s, 6H).

45

Ejemplo 385

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

50

Ejemplo 385A

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

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 306C en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 385B

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

60

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329B por el Ejemplo 385A en el Ejemplo 333A.

Ejemplo 385C

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-{{4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il}metoxi}piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 385B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 4H), 7,04-7,06 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,12-2,17(m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 386

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 335A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (s a, 4H), 2,96 (s a, 2H), 2,40 (s a, 4H), 2,16 (m a, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 20 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 387

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo por cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo en el Ejemplo 329A.

Ejemplo 387B

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por el Ejemplo 387A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 387C

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 387B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,09 (s a, 4H), 2,85 (s a, 2H), 2,30 (s a, 4H), 2,15 (m a, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 50 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 388

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 388A

5-bromo-6-(2-morfolinetoxi)piridin-3-sulfonamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por 2-morfolinetoxi en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 388B

5-ciano-6-(2-morfolinetoxi)piridin-3-sulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329B por el Ejemplo 388A en el Ejemplo 335A.

Ejemplo 388C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 388B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34-7,36 (m, 4H), 7,04-7,06 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,05 (s a, 4H), 2,89 (s a, 4H), 2,65 (s a, 4H), 2,32-2 (s a, 2H), 2,15 (s a, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 389

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]oxi]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 389A

1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ol

20 Se disolvieron piperidin-4-ol (7,8 g) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (5,0 g) en isopropóxido de titanio (IV) (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metanol (40 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (3,8 g) en varias porciones durante una hora. Después de dos horas, se añadió NaOH acuoso 1 N, seguido de la adición de acetato de etilo. Después de la filtración a través de celite, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ con NH₃ 7 N al 5-10 % en metanol.

Ejemplo 389B

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida

30 El Ejemplo 389A (370 mg) se disolvió en tetrahydrofurano (10 ml) y se añadió NaH al 95 % (200 mg). Después de agitarse durante 10 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (420 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ con NH₃ 7 N al 6-10 % 7 N en metanol, seguido de la suspensión en éter dietílico y la retirada por filtración del producto sólido.

Ejemplo 389C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]oxi]fenil)sulfonil)benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 389B en el Ejemplo 1G, excepto que aquí se usó metanol al 5-7 % en CH₂Cl₂ para la cromatografía. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s a, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,04 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,98 (m a, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,04 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 390

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 390A

55 4-morfolinobut-2-in-1-ol

A una mezcla de morfolina (4,36 g) en tolueno (15 ml) se le añadió 4-clorobut-2-in-1-ol (2,09 g) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante tres horas. Después de enfriarse, el sólido se retiró por filtración. El filtrado se sometió a destilación al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 390B

4-(4-morfolinobut-2-iniloxi)-3-nitrobencenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 390A en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 390C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-([4-morfolin-4-ilbut-2-il]oxi)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 390B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 3,04 (s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,12-2,20 (s a, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 391

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-etinil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 391A

6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-((trisisopropilsililo)etinil)piridin-3-sulfonamida

Se combinaron el Ejemplo 329B (0,176 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,176 g), yoduro de cobre (I) (0,010 g), dimetilacetamida (2,5 ml) y trietilamina (0,105 ml), se lavaron abundantemente con nitrógeno y se agitaron durante 2 minutos. Se añadió (trisisopropil)acetileno (0,135 ml) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente 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 sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-30 % en hexanos como el eluyente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 391B

5-etinil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se trató el Ejemplo 391A (0,205 g) en tetrahydrofurano (3 ml) a temperatura ambiente con fluoruro de tetrabutil amonio (1 M en tetrahydrofurano) (0,906 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió fluoruro de tetrabutil amonio adicional (1 M en tetrahydrofurano) (1,8 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 45 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutil amonio sólido (0,253 g) y se continuó calentando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 0-2 % en diclorometano como el eluyente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 391C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-etinil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 391B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,23 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,27 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,20 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,65 (dd, 2H), 1,35 (m, 5H), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 392

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletotoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 388B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,26 (m, 3H), 4,59 (t, 2H), 3,58 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,87 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,24 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 393

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 385B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,27 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,60

(m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 394

5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 5-amino-2-metoxifenol y 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 395

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-1H-indol-4-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

20 Se combinaron el Ejemplo 103 (676 mg) y NaCNBH₃ (49 mg) en ácido acético (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con 95/5 de CH₂Cl₂/metanol. La fase orgánica se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 µ, y que eluyó con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, que dio el compuesto del título en forma de sal bistrifluoroacetato. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,57 (s a, 1H), 9,70, 9,50 (ambos v s a, total 2H), 8,57 (d, 1H), 8,20 (d a, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 4,00, 3,70 (ambos v m a, total 8H), 3,55 (v m a, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,37 (v m a, 1H), 3,10 (m a, 2H), 2,80 (m, 6H), 2,20 (m a, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,82 (m a, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 396

30 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-(piridin-3-ilamino)benzamida

Ejemplo 396A

35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)benzoato de metilo

40 Una solución del Ejemplo 18E (500 mg), carbonato de cesio (429 mg), acetato de paladio (II) (21 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (58,5 mg) y tolueno (6,4 ml) se desgasificó con N₂. La mezcla se agitó a 115 °C durante 5 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió piridin-3-amina (106 mg) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N₂ y se agitó a 115 °C durante 45 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, que eluyó con CH₂Cl₂/metanol al 1 % para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 396B

45 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)benzoico, 2 ácido clorhídrico

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 224C por el Ejemplo 396A en el Ejemplo 224D.

Ejemplo 396C

55 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil-sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 396B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,32 - 11,40 (s a, 1H), 9,21 - 9,39 (s a, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 3,81 - 3,96 (s a, 2H), 3,02 - 3,12 (s a, 6H), 2,67 - 2,80 (m, 5H), 2,07 - 2,32 (m, 8H), 1,98 (s, 3H), 1,70 - 1,85 (s a, 1H), 1,41 (t, 3H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 397

65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil}sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 396B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,10 - 9,33 (s a, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,00 - 8,07 (m, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,36 (m, 1H), 4,28 - 4,75 (s a, 1H), 3,90 - 4,09 (m, 8H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,01 - 3,18 (s a, 4H), 2,15 - 2,26 (m, 1H), 1,88 - 2,09 (m, 5H), 1,56 - 1,86 (m, 4H), 1,44 (t, 2H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 398

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

Ejemplo 398A

éster metílico del ácido 4-Fluoro-2-fpiridin-3-iloxi)-benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 2,4-difluorobenzoato de etilo por 2,4-difluorobenzoato de metilo y 5-hidroxiindazol por 3-hidroxiipiridina en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 398B

éster metílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(piridin-3-iloxi)-benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 20A por el Ejemplo 398A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 398C

ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(piridin-3-iloxi)-benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 398B en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 398D

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 398C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,08 (t, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,99-3,93 (m, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,13 (m, 6H), 2,78 (s a, 2H), 2,30-2,05 (m, 10H), 1,98 (s a, 2H), 1,92-1,67 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 399

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

Ejemplo 399A

5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ol de ácido clorhídrico (1,0 g), dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,27 g) y NaOH 1,0 N (14,5 ml) en dioxano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó con HCl al 5 %. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para dar el compuesto del título.

Ejemplo 399B

5-(2-(etoxicarbonil)-5-fluorofenoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo 5-hidroxiindazol por el Ejemplo 399A en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 399C

5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(etoxicarbonil)fenoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 399B por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 399D

- 5 ácido 2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 399C en el Ejemplo 1E.

10 Ejemplo 399E

2-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfónico anhídrido

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 399D en el Ejemplo 177.

Ejemplo 399F

- 20 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-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 399E (0,058 g) y ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (10 ml) se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en acetato de etilo. Después, se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, dimetil-sulfóxido-d₆) δ 8,36 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H) 6,93-6,97 (m, 2H), 6,73 (d 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,33(d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,05-3,09 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,17-2,24 (m, 6H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,60-1,63 (m, 2HO), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30 Ejemplo 400

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

35 Ejemplo 400A

éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-indazol-1-carboxílico y éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-indazol-2-carboxílico

Se añadió 4-hidroxiindazol (3,94 g) a tetrahidrofurano (250 ml) y se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,23 g), y la mezcla se agitó a 0 °C durante cinco minutos. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 20 minutos. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C usando un baño de hielo y se añadió *terc*-butildimetilclorosilano (4,65 g). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El volumen de disolvente se redujo al vacío, el residuo se filtró al vacío sobre un lecho de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo y el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadió acetonitrilo (200 ml), di-*terc*-butilo dicarbonato (7,06 g) y 4-(dimetilamino)piridina (0,359 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano (200 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 82 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. La mezcla se extrajo con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró al vacío sobre gel de sílice y el disolvente se retiró al vacío para dar una mezcla de los dos productos, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 400B

éster metílico del ácido 4-fluoro-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

Se añadió el Ejemplo 400A (5,56 g) a diglima (200 ml) y se añadió *terc*-butóxido potásico (1 M en tetrahidrofurano, 30,8 ml). La mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo y la mezcla se calentó a 115 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió en diclorometano (100 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (22,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, el disolvente se retiró al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una mezcla de bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % (en hexanos) que incrementó a acetato de etilo al 40 % (en hexanos).

65

Ejemplo 400C

éster metílico del ácido 2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

- 5 Se añadieron el Ejemplo 400B (2,00 g) y piperazina (2,71 g) a dimetilsulfóxido (60 ml) y se calentó a 100 °C durante una hora. La mezcla se enfrió, se añadió a diclorometano, se lavó con agua dos veces, se lavó con una mezcla de bicarbonato sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se retiró al vacío.

10 Ejemplo 400D

éster metílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 218A y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 400C en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 400E

- 20 ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 400D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 400F

- 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16-7,05 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,19 (dd, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,25-3,12 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,29 (m, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 401

- 35 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 401A

- 40 N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- 45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,11-7,01 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 3,38-3,05 (m, 8H), 2,73 (s a, 2 H), 2,19 (m, 2H), 2,00 (s a, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 401B

- 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 55 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por el Ejemplo 173B y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 401A en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,05 (s a, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,11-7,03 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,69-3,52 (m, 4H), 3,12 (m, 6H), 2,76 (s a, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,28-2,16 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,97 (s a, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

60 Ejemplo 402

trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

- 65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por trans-4-morfolin-4-il-ciclohexilamina y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 401A en el Ejemplo 189A. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ

13,02 (s a, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,17 (t, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,10 (m, 6H), 2,75 (s a, 2H), 2,28-2,14 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (s a, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

5 Ejemplo 403

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil}sulfonyl)benzamida

10 Ejemplo 403A

4-fluoro-2-(3-fluoro-2-nitrofenoxi)benzoato de metilo

15 A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g) en tetrahidrofurano (65 ml) se le añadió en porciones t-butoxido potásico (1,979 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de 1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno (2,338 g) en tetrahidrofurano (15 ml). Después de 1 hora, la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se detuvo con agua (10 ml), se diluyó con salmuera (75 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2x 75 ml). El producto en bruto se aisló por concentración y se purificó sobre gel de sílice, eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 10, 20, 50 % en etapa de hexano para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 403B

2(3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)-2-mitrofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

25 A una solución del Ejemplo 403A (3,82 g) y bis(4-metoxifenil)metanamina (4,51 g) en N-metil-2-pirrolidinona (65 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,30 ml) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 24 horas. El producto en bruto, se aisló por concentración, se purificó sobre gel de sílice, y eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 10, 25 y 65 % en etapa de hexano para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 403C

2-(2-amino-3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

35 A una solución del Ejemplo 403B (2,76 g) en tetrahidrofurano (125 ml) en una botella de presión de acero inoxidable se le añadió catalizador de níquel (2,76 g). La mezcla se agitó durante 1 hora en hidrógeno a 0,21 MPa (30 psi) y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon para retirar el catalizador y se concentró para dar el producto.

40 Ejemplo 403D

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

45 A una solución del Ejemplo 403C (1,25 g) en ortoformato de trietilo (30 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,75 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, se inactivó por adición lenta de una solución acuosa saturada al 50 % de carbonato sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). El producto en bruto se aisló por concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 25, 50 y 70 % en etapa de hexano para proporcionar compuesto del título.

50 Ejemplo 403E

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

55 Una solución del Ejemplo 403D (500 mg), y piperazina (420 mg) en dimetilsulfóxido (9 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. El producto en bruto se aisló por concentración y, después de un tratamiento acuoso, se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente de metanol del 5 al 10 % en etapa de cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

60 Ejemplo 403F

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

65 A una solución del Ejemplo 403E (430 mg) y el Ejemplo 218A (259 mg) en diclorometano (13 ml) se le añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (323 mg). Después de agitarse 42 horas, la reacción se detuvo lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (80 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 X 70 ml). El

producto en bruto se aisló por concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente de metanol del 0, 2 y el 10 % en etapa de cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 403G

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[tf]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico ácido

10 A una solución del Ejemplo 403F (545 mg) en una mezcla de metanol (7,50 ml) y tetrahidrofurano (7,50 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (269 mg) en agua (3,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 18 horas y después se concentró. El residuo se mezcló con agua (100 ml) y el pH se ajustó a aprox. 7 con ácido clorhídrico acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con metanol al 10 % en cloruro de metileno (10 X 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 403H

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[tf]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonyl)benzamida

20 A una solución del Ejemplo 403G (200 mg), Ejemplo 1F (99 mg), trietilamina (0,122 ml), N,N-dimetilpiridin-4-amina (77 mg) en una mezcla de diclorometano (8 ml) y N, N-dimetilformamida (1 ml) se le añadió N¹-((etil-imino)metileno)-N³,N³-dimetilpropan-1,3-diamina de ácido clorhídrico (96 mg). La mezcla de reacción se agitó 18 horas y después se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice eluido con un gradiente de acetato de etilo del 80 y el 100 % en etapa de hexano para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 403I

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino}fenil)sulfonyl)benzamida

30 Una solución del Ejemplo 403H (174 mg) y diclorometano (25 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió lentamente gota a gota ácido 2,2,2-trifluoroacético (25 ml). La mezcla de reacción se agitó 30 minutos en nitrógeno y el baño de hielo se retiró. La reacción se agitó 18 horas y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con un tampón de acetato de amonio en acetonitrilo para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, piridin-d₅) δ 9,30 (d, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,72 - 6,66 (m, 2H), 5,53 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

40 Ejemplo 404

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

45 Ejemplo 404A

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

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 329 A por el Ejemplo 387A y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 306C en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 404B

55 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 404A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,04 (s a, 4H), 2,84 (s a, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 405

65 N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 404A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 55B en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,73-3,79 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 2H), 3,08 (s a, 4H), 2,86 (s a, 2H), 2,31 (s a, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H), 1,36 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 406

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 385B y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,03 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,20 (s a, 4H), 2,19 (s a, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,85-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 407

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 407A

1-(2, 2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo

A una solución de pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (500 mg), 1,1-difluoro-2-yodoetano (618 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,403 ml) y la reacción se agitó durante 72 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó en un gel de sílice y se eluyó con un gradiente de metanol al 0, 2 y al 5 % en etapa de cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 407B

(R)-1-(2, 2-difluoroetil)pirrolidin-3-amina

A una solución del Ejemplo 407A (525 mg) en una mezcla de diclorometano (3 ml) y metanol (2,0 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno, 4 M en dioxano (5,24 ml). La reacción se agitó durante 3 horas y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 407C

(R)-4-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

A una solución del Ejemplo 407B (468 mg) en tetrahidrofurano (20 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,193 ml) y N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (473 mg) y la mezcla de reacción se agitó 72 horas. El producto en bruto se aisló por concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,5, 2,5, y al 5 % en etapa de cloruro de metileno para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 407D

(R)-2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-nitrofenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 407C en el Ejemplo 403H.

Ejemplo 407E

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 403H por el Ejemplo 407D en el Ejemplo 403I. RMN ¹H (400 MHz, piridin-d₅) δ 9,26 (d, 1H), 8,60 - 8,55 (m, 2H), 8,39 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 2H), 6,00 - 6,33 (m, 1H), 5,27 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,96 - 2,86 (m, 4H), 2,81 - 2,74 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 408

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 408A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[*tf*]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

10

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 306D en el Ejemplo 403H. Ejemplo 408B

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

15

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 403H por el Ejemplo 408A en el Ejemplo 403I. RMN ¹H (400 MHz, piridin-d₅) δ 9,01 (d, 1H), 8,57 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73 - 6,70 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,07 - 192 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

20

Ejemplo 409

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

25

Ejemplo 409A

metanosulfonato de (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilo

30

Una mezcla del Ejemplo 306C (1,4 g), cloruro de metanosulfonilo (1,054 ml), trietilamina (2,99 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (0,051 g) en CH₂Cl₂ (20 ml) se agitó a 0 °C durante 2 horas, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para dar el producto.

35

Ejemplo 409B

2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil)isindolin-1,3-diona

40

Una mezcla del Ejemplo 409A (1,8 g) y ftalimida potásica (2,356 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se calentó a 150 °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 sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para dar el producto.

Ejemplo 409C

45 (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina

Una mezcla del Ejemplo 409B (1,4 g) e hidrazina (1,548 ml) en etanol (40 ml) se calentó a 70 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se suspendió con CH₂Cl₂ (200 ml) y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 100:5:1 de acetato de etilo/metanol/NH₄OH como eluyente para dar el producto.

50

Ejemplo 409D

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,44 g), Ejemplo 409C (0,266 g) y trietilamina (1,11 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se calentó a 70 °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 sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para dar el producto.

60

Ejemplo 409E

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 409D y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,04-7,13 (m, 5H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,70-3,79 (m, 4H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,15 (s a, 4H), 2,78 (s a, 2H), 2,32 (s a, 4H), 2,17 (s a, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,75-1,83 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 410

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-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 410A

5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

Se añadió 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,3 g) a ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A esta solución se le añadió gota a gota ácido nítrico (espumante) (6 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 50 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en hielo (200 g), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

Ejemplo 410B

2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

Una mezcla del Ejemplo 410A (1,69 g), pentacloruro de fósforo (2,03 g) y tricloruro de fosforilo (0,97 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con 1:9 de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 410C

Una mezcla de hierro (1,5 g) y cloruro de amonio (2,38 g) en agua (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta suspensión se le añadió el Ejemplo 410B en metanol (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hierro adicional (1,8 g) a la mezcla de reacción, y se agitó durante otras 3 horas. El sólido de la mezcla de reacción se retiró por filtración y el filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con 1:4 de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 410D

cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo

En enfriamiento con hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4 ml) durante 20 minutos a agua (27 ml). La mezcla se agitó durante una noche durante 12 horas para dar un SO₂ que contenía solución. De forma separada, se añadió el Ejemplo 410C (1,14 g) en dioxano (5 ml) a HCl concentrado (20 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 5 minutos. A esta mezcla se le añadió gota a gota nitrato sódico (0,44 g) en agua (6 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante tres horas. Durante este tiempo, cualquier sólido formado se aplastaron con una varilla de vidrio para asegurarse de que se hizo reaccionar completamente el Ejemplo 410C. A la solución que contiene SO₂, se le añadió cloruro de cobre (I) (0,115 g). Después, a esta se le añadió el Ejemplo 410C diazotizado a 0 °C. La solución se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice que eluyó con 1:20 de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 410E

6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo por el Ejemplo 410D en el Ejemplo 329A.

Ejemplo 410F

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por el Ejemplo 410E y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 306C en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 410G

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]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 410F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,00-7,08 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,18 (s a, 2H), 2,32 (s a, 4H), 2,18 (s a, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,81-1,90 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 411

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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 432A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,24-3,10 (m, 6H), 2,93 (d, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,34-2,10 (m, 8H), 1,97 (s a, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,47-0,26 (m, 4H).

Ejemplo 412

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-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 412A

(4,4-difluorociclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo

Se agitaron (4-oxociclohexil)metilcarbamato de *terc*-butilo (5 g) y trifluoruro de dietilaminoazufre (7,45 g) en diclorometano (100 ml) durante 24 horas. La mezcla se inactivó con un tampón de pH 7 (100 ml) y se vertió en éter (400 ml). La solución resultante se separó, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua, y una vez con salmuera, y después se concentró para dar el producto en bruto y fluoroolefina en una relación 3:2. El producto en bruto se recogió en tetrahydrofurano (70 ml) y agua (30 ml), y se añadieron N-metilmorfolin-N-óxido (1,75 g), y OsO₄ (solución al 2,5 % en peso en t-butanol) y la mezcla se agitó durante 24 horas. Después se añadió Na₂S₂O₃ (10 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla se diluyó con éter (300 ml) y la solución resultante se separó, y se enjuagó dos veces con agua, y una vez con salmuera y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 5-10 % en hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 412B

(4,4-difluorociclohexil)metanamina

Una solución del Ejemplo 412A (3 g) en diclorometano (35 ml), ácido trifluoroacético (15 ml) y trietilsilano (1 ml) se agitó durante 2 horas. La solución se concentró, después se concentró a partir de tolueno y se dejó a alto vacío durante 24 horas. El semisólido se recogió en éter/hexano y se filtró para dar el producto como su sal del ácido trifluoroacético.

Ejemplo 412C

4-((4,4-difluorociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por el Ejemplo 412B en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 412D

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-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo

412C en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,16 (s, 1H), 11,70 (s a, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,02-7,20 (m, 4H), 6,88 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,26 (dd, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 7H), 2,14 (s, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 3H), 1,00 (s, 6H).

5

Ejemplo 413

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-indazol-4-iloxi)benzamida

10

Ejemplo 413A

El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 387A y (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 409C en el Ejemplo 1F.

15

Ejemplo 413B

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-indazol-4-iloxi)benzamida

20

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 413A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (s a, 1H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,70-3,78 (m, 4H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,18 (s a, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (s a, 4H), 2,17 (s a, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25

Ejemplo 414

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-indazol-4-iloxi)benzamida

30

Ejemplo 414A

Cis-(4-metoxiciclohexil)metanol y trans-(4-metoxiciclohexil)metanol

35

Se trató 4-metoxiciclohexano-carboxilato de etilo (1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con LiAlH₄ 1,0 N en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se detuvo con agua (0,6 ml), seguido de NaOH acuoso 2,0 N (0,2 ml). La mezcla se agitó durante otros 20 minutos y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.

40

Ejemplo 414B

5-cloro-6-((trans-4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

45

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por el Ejemplo 387A y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 414A en el Ejemplo 329B. El isómero trans se aisló por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice.

50

Ejemplo 414C

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-indazol-4-iloxi)benzamida

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 414B y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 3,07-3,10 (m, 2H), 2,93 (s a, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,98-2,02 (m, 4H), 1,70-1,86 (m, 3H), 1,42 (t, 2H), 1,08-1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

60

Ejemplo 415

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

65

Ejemplo 415A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Este Ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 415B

- 10 4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una solución del Ejemplo 415A (0,8 g) en cloruro de metileno (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se disolvió en una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico (20 ml). La solución se evaporó a sequedad y el sólido resultante se trituró con una solución de metanol al 10 % en diclorometano varias veces. La evaporación de la solución orgánica dio el compuesto del título.

Ejemplo 415C

- 20 4-((4-(2, 2-difluoroetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

A una solución del Ejemplo 415B (633 mg) en N,N-dimetilformamida anhidro (10 ml) se le añadió carbonato sódico (254 mg) y yoduro de 2,2-difluoroetilo (422 mg). Después de agitarse a 110 °C durante 48 horas, la mezcla se concentró. El residuo se mezcló con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice que eluyó con metanol al 10 % en cloruro de metileno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 415D

- 30 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((2,2-difluoroetil)morfolin-2-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 415C en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 6,31,6,20, 6,09 (tt, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,97 (d, 1H), 2,83-2,75 (m, 4H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,27-2,23 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 416

- 40 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-(1-H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 416A

- 45 5-bromo-3-fluoro-2-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina

El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 306C y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por 5-bromo-2,3-difluoropiridina en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 416B

5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

El Ejemplo 416A (0,658 g), carbamato de *terc*-butilo (0,300 g), acetato de paladio (II) (0,024 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxano (0,093 g) y carbonato de cesio (1,044 g) se combinaron en un vial de 20 ml con dioxano (10,7 ml). El vial se lavó abundantemente con nitógeno, se tapó y se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente.

Ejemplo 416C

cloruro de 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonilo

En enfriamiento con hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,563 ml) durante 20 minutos a agua (9 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas para dar una solución que contenía SO₂. De forma separada, se añadió el Ejemplo 416B (0,295 g) a una mezcla de dioxano (3,2 ml) y HCl concentrado (8 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante 15

minutos, se trató gota a gota con una solución de nitrito sódico (0,065 g) en agua (2 ml) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante tres horas. La solución que contenía SO₂ se enfrió a 0 °C, se trató secuencialmente con cloruro de cobre (I) (0,042 g) y la mezcla se diazotizó y se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-10 % en hexanos como eluyente.

5 Ejemplo 416D

10 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se trató el Ejemplo 416C (0,08 g,) en isopropanol (2 ml) a 0 °C con hidróxido amónico (1,70 ml) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se suspendió en agua, se filtró, se enjuagó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 416E

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-2-(1-H-indazol-4-iloxi)benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 416D en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, PYRIDINE-d₅) δ 14,67 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

25 Ejemplo 417

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

30 Ejemplo 417A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[tf]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenilsulfonyl)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 173C en el Ejemplo 403H. Ejemplo 417B

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

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 403H por el Ejemplo 417A en el Ejemplo 403I. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,27 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,34 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,26 - 2,19 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,67 - 1,52 (m, 6H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

45

Ejemplo 418

2-(1H-bencimidazol-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)sulfonyl)benzamida

50

Ejemplo 418A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[tf]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenilsulfonyl)benzamida

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 21A en el Ejemplo 403H.

Ejemplo 418B

60 2-(1H-bencimidazol-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)sulfonyl)benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 403H por el Ejemplo 418A en el Ejemplo 403I. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,52 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (m, 6H), 1,97 - 1,90 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 419

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-indazol-4-iloxi)benzamida

5

Ejemplo 419A

4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 Se trató 4-etil 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C con una solución 1 N de LiAlH₄ en tetrahidrofurano (2,54 ml), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se trató secuencialmente con agua (0,2 ml) y una solución acuosa 2 N de NaOH (0,6 ml) y se agitó durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración a través de un lecho de tierra diatomea que se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

15

Ejemplo 419B

4-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 419A y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 387A en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 419C

25 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida, 2• sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 419B en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 419D

30

5-cloro-6-((1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

35 Se trató el Ejemplo 419C (0,166 g) en acetonitrilo (3,00 ml) con 2-cloroacetonitrilo (0,027 g) y carbonato sódico (0,064 g), se calentó a 60 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol del 0 al 3 % en CH₂Cl₂ como eluyente. El sólido obtenido se suspendió en agua, se filtró, se enjuagó con agua y éter dietílico y se secó en un horno de vacío a 80 °C para proporcionar el compuesto del título

Ejemplo 419E

40 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-indazol-4-iloxi)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 419D en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, PYRIDINE-d₅) δ 14,70 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,39 (d, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 420

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidrofurano-3-il-metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 420A

55 5-cloro-6-((tetrahidrofurano-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por el Ejemplo 387A y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidrofurano-3-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 420B

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahidrofurano-3-il-metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 420B y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,07 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 1H),

7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,09 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 4,25-4,37 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,17 (s a, 4H), 2,89 (s a, 2H), 2,68-2,71 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 3H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

5 Ejemplo 421

trans-N-({5-cloro-6-[(4-hidroxyciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

10 Ejemplo 421A

6-((trans-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-5-cloropiridin-3-sulfonamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por el Ejemplo 387A y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por trans-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)ciclohexilmetanol, sintetizado de acuerdo con el procedimiento indicado en el documento WO 2008/124878 (Página 100) en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 421B

20 trans-N-({5-cloro-6-[(4-hidroxyciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 421A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177, después de la retirada del grupo *terc*-butildimetilsililo con ácido trifluoroacético. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,07-7,13 (m, 4H), 6,83 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,22 (s a, 4H), 2,36-2,40 (m, 3H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,02-2,03 (m, 2H), 1,75-1,89 (m, 5H), 1,45 (t, 2H), 1,11-1,21 (m, 4H), 0,98 (s, 6H).

Ejemplo 422

30 N-[(5-cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il}sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 422A

35 3-(3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en el Ejemplo 387B.

40

Ejemplo 422B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida de sal clorhidrato

45 Se disolvió el Ejemplo 422A (480 mg) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), seguido de la adición de cloruro de hidrógeno en una solución de dioxano (4 M, 2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 422C

50 (R)-5-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

55 Una mezcla de reacción del Ejemplo 422B (353 mg), 1,1-difluoro-2-yodoetano (268 mg) y Na₂CO₃ (283 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El material en bruto se purificó con metanol al 2,5-3 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 422D

60 N-[(5-cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il}sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 422C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,10 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 2,92 (m, 11H), 2,56 (m,

2H), 2,24 (m, 7H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,39 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 423

- 5 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

Ejemplo 423A

- 10 2-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

Este Ejemplo se preparó sustituyendo 4-hidroximetil-tetrahidropirano por 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en el Ejemplo 387B.

- 15 **Ejemplo 423B**

(S)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 415A por el Ejemplo 423A en el Ejemplo 415B.

20

Ejemplo 423C

(S)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- 25 A una solución del Ejemplo 423B (0,32 g) en N,N-dimetilformamida anhidro (10 ml) se le añadió carbonato sódico (0,165 g) y clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,40 g). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se mezcló con Na₂CO₃ acuoso al 5 % (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice que eluyó con metanol al 10 % en diclorometano saturado con amoníaco para dar el compuesto del título.

30

Ejemplo 423D

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

35

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 438D por el Ejemplo 423C en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,08 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,86-4,36 (m, 4H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,62-3,18 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,87 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

Ejemplo 424

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

45

Ejemplo 424A

2-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

- 50 Este Ejemplo se preparó sustituyendo 4-hidroximetil-tetrahidropiran por 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en el Ejemplo 387B.

Ejemplo 424B

- 55 (R)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 415A por el Ejemplo 424A en el Ejemplo 415B.
Ejemplo 424C

- 60 (R)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 423B por el Ejemplo 424B en el Ejemplo 423C.

Ejemplo 424D

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 424C en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,08 (d, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,69 (m, 2H), 4,86-4,36 (m, 4H), 4,05-3,90 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,62-3,18 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,87 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,33 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 425

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-indazol-4-iloxi)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 423C en el Ejemplo 1G, y se purificó por HPLC de fase inversa usando un sistema Waters Preparative LC4000 con columna C18 fenomenex Lununa y una fase móvil de agua-acetonitrilo tamponada con acetato de amonio. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 8,87 (dd, 1H), 8,40 (t, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,84-4,46 (m, 4H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,60-3,33 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 12H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

1250969 **Ejemplo 426** Gary Wang

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-indazol-4-iloxi)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 424C en el Ejemplo 1G, y se purificó por HPLC de fase inversa usando un sistema Waters Preparative LC4000 con columna C18 fenomenex Lununa y una fase móvil de agua-acetonitrilo tamponada con acetato de amonio. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 8,87 (dd, 1H), 8,40 (t, 2H), 8,13 (dd, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,84-4,46 (m, 4H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,60-3,33 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 6H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 12H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 427

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 387B y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,27 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,19 (s a, 4H), 2,91 (s a, 2H), 2,36-2,40 (a, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 4H), 1,11-1,21 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 428

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

Ejemplo 428A

8-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enilmetil]piperazin-1-il}-6-oxa-2,11a-diazadibenzo[c,d,g]azulen-11-ona

Una solución del Ejemplo 403G (4,5 g) en diclorometano anhidro (100 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió N,N-dimetilformamida catalítica. Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de dicloruro de oxalilo (1,231 ml) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1 hora mientras que se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por la adición de hielo (150 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y cloruro de metileno (200 ml). La fase orgánica se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0, 10, 25 y 100 % en etapa de cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 428B

3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

- 5 A una solución de 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (1,0 g), tetrahidrofurano (50 ml), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,61 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,212 g) y la mezcla se agitó durante 18 horas. El producto en bruto se aisló por concentración y el material se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 30, 50 y 75 % en etapa de hexano para proporcionar el compuesto del título.

10

Ejemplo 428C

(R)-3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)bencenosulfonamida

- 15 Una suspensión del Ejemplo 428B (2,018 g) en diclorometano anhidro (25 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (20 ml). Después de agitarse 15 minutos, el baño de hielo se retiró y la reacción se dejó que llegara a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en agua y se basificó con una solución de carbonato sódico. La mezcla se extrajo repetidamente con metanol al 10 % en cloruro de metileno y los orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

20

Ejemplo 428D

(R)-4-(1-(cianometil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 25 A una solución del Ejemplo 428C (440 mg) en N, N-dimetilformamida anhidro (10 ml) se le añadió carbonato sódico (132 mg). A la suspensión resultante se le añadió 2-bromoacetitrilo (0,077 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. El material en bruto se aisló por concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con una gradiente de metanol al 0,5, 2,5, y al 5 % en etapa de cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 428E

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

- 35 A una solución del Ejemplo 428D (82,6 mg) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirrimido[1,2-a]azepina (0,063 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se añadió una solución del Ejemplo 428A (117 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). Después de agitarse 18 horas, el producto en bruto se aisló por concentración y se purificó por cromatografía de fase inversa con tampón de acetato de amonio en acetonitrilo para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, piridin-d₅) δ 9,27 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,73 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,96 - 2,87. (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

Ejemplo 429

45

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

Ejemplo 429A

50

(R)-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromoacetitrilo por 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el Ejemplo 428D.

55

Ejemplo 429B

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

60

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 428A por el Ejemplo 429A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (400 MHz, piridin-d₅) δ 9,26 (d, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,71 - 6,69 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,77 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

Ejemplo 430

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

5

Ejemplo 430A

R)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-bromoacetronitrilo por cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo en el Ejemplo 428D.

Ejemplo 430B

15 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 430A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (400 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47 - 8,35 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 6,92 (m, 4H), 6,71 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 - 3,63 (m, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,43 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 2,03 - 1,83 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 431

25

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

Ejemplo 431A

30

4-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo yoduro de 2, 2-difluoroetilo por 2-bromo-acetonitrilo en el Ejemplo 415C a temperatura ambiente.

35

Ejemplo 431B

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

40

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 431A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,66 (dt, 1H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,61 (d, 1H), 2,51 (dt, 1H), 2,40 (t, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

45

Ejemplo 432

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(4-ciclopropil morfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

50

Ejemplo 432A

4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

55

Una solución del Ejemplo 415B (0,633 g) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,601 ml) en metanol anhidro (15 ml) y ácido acético (1,7 ml) se sometió a reflujo durante 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después se añadió cianoborohidruro sódico (0,377 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se mezcló con una solución acuosa al 5 % de Na₂CO₃ (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice que eluyó con metanol al 5 % y al 10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

60

Ejemplo 432B

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(4-ciclopropil morfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

65

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 432A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (d, 1H), 8,89 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,60 (dt, 1H), 3,55-3,41 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,96 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (dt, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,47-0,37 (m, 4H).

Ejemplo 433

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-((4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino)fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 433A

3-nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)benzenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo (1-etoxiciclopropoxi)-trimetilsilano por oxetan-3-ona en el Ejemplo 432A.

Ejemplo 433B

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-((4-oxetan-3-ilmorfolin-2-il)metil]amino)fenil)sulfonil]benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 433A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,69-4,62 (m, 4H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,69 (dt, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,74 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,87 (t, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 434

N-([5-cloro-6-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]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-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 434A

(R)-5-cloro-6-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

Se suspendieron el Ejemplo 422B (278 mg) y 1,3-difluoropropan-2-ona (94 mg) en dicloroetano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (1,5 ml) hasta que se formó una suspensión lechosa de color blanco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (424 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó con metanol al 2,5-5 %/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 434B

N-([5-cloro-6-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]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-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 434A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,96 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,72 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,09 (dd, 3,05 Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,66 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 2,91 (m, 12H), 2,23 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 435

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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 435A

(R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina

A una solución de pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo (0,500 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,278 g) en diclorometano (5 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,853 g). Después de agitarse durante una hora, la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (25 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se

trató con HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 4 ml) y metanol (1 ml) y se agitó durante una hora. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 435B

5 (R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 A 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,272 g) y el Ejemplo 435A (0,195 g) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se les añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,512 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitarse durante seis horas, la reacción se concentró, se cargó en gel de sílice (Reveleris 40 g) y el producto eluyó usando un gradiente de acetato de etilo al 25-100 %/hexanos durante 30 minutos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 435C

15 éster metílico del ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoico

20 Se disolvió el Ejemplo 400D (1000 mg) en N,N-dimetilformamida (12 ml) y se añadió hidruro sódico (60 % en aceite mineral, 45 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (299 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó en sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30-50 % en hexanos.

Ejemplo 435D

4-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoico ácido

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 435C en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 435E

35 N-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoil}-4-[(R)-1-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-pirrolidin-3-ilamino]-3-nitro-benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 435D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 435B en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 435F

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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

45 Se disolvió el Ejemplo 435E (103 mg) en ácido trifluoroacético (1,8 ml) y agua (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los disolventes se retiraron al vacío, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con hidróxido sódico 1 M (1 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó en sulfato sódico anhidro, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,09 (s a, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,95 (dd, 1H), 6,84-6,76 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,17 (t, 1H), 4,72 (d, 2H), 4,56 (d, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,12-3,03 (m, 2H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,86-2,73 (m, 4H), 2,40-2,14 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 436

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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 436A

4-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-benzenosulfonamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-ciclopropil-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 436B

N-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoil}-4-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-bencenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 435D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 436A en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 436C

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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 435E por el Ejemplo 436B en el Ejemplo 435F. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,05 (s a, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,57 (td, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,09-7,03 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,48 (s a, 1H), 6,17 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,12 (s a, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,76 (s a, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,97 (s a, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,46 (d, 2H), 0,35 (s a, 2H).

Ejemplo 437

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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}benzamida

Ejemplo 437A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 437B

(S)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 415A por el Ejemplo 437A en el Ejemplo 415B.

Ejemplo 437C

(R)-4-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 423B por el Ejemplo 437B en el Ejemplo 423C.

Ejemplo 437D

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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}benzamida

50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 437C en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,75, 4,50 (dd, 1H), 4,33,4,02 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27-2,25 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 438

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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}benzamida

Ejemplo 438A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 438B

(R)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 415A por el Ejemplo 438A en el Ejemplo 415B.

Ejemplo 438C

(S)-4-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 423B por el Ejemplo 438B en el Ejemplo 423C.

Ejemplo 438D

15 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 438C en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (s, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,75, 4,50 (dd, 1H), 4,33,4,02 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,65-3,40 (m, 3H), 3,33 (dd, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27-2,25 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 439

25 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino)fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 439A

30 3-nitro-4-((tetrahidrofurano-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por (tetrahidrofurano-3-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 439B

40 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino)fenil]sulfonil]benzamida

45 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 439A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,26 (d, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,83-3,68 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,00-1,93 (m, 3H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 440

50 trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 311B en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,29 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 2H), 5,97 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,14 (t, 2H), 3,02 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 0,94(s, 6H).

Ejemplo 441

60 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 409D en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,27 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 6,70 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,76 - 3,69 (m, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 442

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 416D en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,02 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,89 - 3,74 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,02 - 1,81 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 443

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 404A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,12 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,73 - 6,69 (m, 3H), 6,56 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,99 - 1,85 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 444

N-[[5-cloro-6-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 444A

(R)-5-cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 422B por el Ejemplo 445B en el Ejemplo 434A.

Ejemplo 444B

N-[[5-cloro-6-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 444A en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 445

N-[[5-cloro-6-((3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 445A

3-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en el Ejemplo 387B.

Ejemplo 445B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 422A por el Ejemplo 445A en el Ejemplo 422B.

Ejemplo 445C

(R)-5-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 422B por el Ejemplo 445B en el Ejemplo 422C.

Ejemplo 445D

N-[(5-cloro-6-[[3R]-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 445C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,72 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,10 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,82 (m, 5H), 2,62 (m, 3H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 446

trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 446A

2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil]piperazin-1-il)-N-4-((trans-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 435D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 311B en el Ejemplo 1 G.

Ejemplo 446B

trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 435E por el Ejemplo 446A en el Ejemplo 435F. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,08 (s a, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,18 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,17-3,00 (m, 5H), 2,78 (s a, 2H), 2,30-2,13 (m, 8H), 2,02 (m, 2H), 1,97, (s a, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 447

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-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 447A

N-{4-[4-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il]-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoiil}-4-[[1.4]dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 435D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 297A en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 447B

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-indazol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 435E por el Ejemplo 447A en el Ejemplo 435F. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,04 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,78 (t, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,48 (s a, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,48 (td, 2H), 3,14 (s a, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,38-2,13 (m, 6H), 1,97 (s a, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 448

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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 448A

amida del ácido 5-cloro-6-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-sulfónico

Este ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por 1-ciclopropil-piperidin-4-ilamina y

4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 387A en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 448B

5 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoilamida del ácido 5-cloro-6-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-sulfónico

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 435D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 448A en el Ejemplo 1G.

10

Ejemplo 448C

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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

15

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 435E por el Ejemplo 448B en el Ejemplo 435F. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,03 (s a, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,43 (s a, 1H), 6,19 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,75 (s a, 2H), 2,37-2,10 (m, 9H), 1,97 (s a, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,42 (d, 2H), 0,33 (s a, 2H).

20

Ejemplo 449

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

25

Ejemplo 449A

5-cloro-6-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)piridin-3-sulfonamida

30

Una mezcla del Ejemplo 387A (0,4 g), 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (0,3 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,37 ml) en dioxano (3 ml) se calentó a 100 °C durante 18 horas. El producto en bruto se aisló por concentración y se purificó sobre gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo para dar el compuesto del título.

35

Ejemplo 449B

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 449A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,22 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,35 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,29 - 2,24 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 2,03 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,35 (m, 4H).

45

Ejemplo 450

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 336A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,24 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,33 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,51 - 3,36 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

55

Ejemplo 451

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

60

Ejemplo 451A

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

65

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,26 g) y 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (0,802 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (2,22 g) y 4-dimetilaminopiridina (35 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y tras el enfriamiento se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y NaHCO₃ acuoso. El

producto en bruto se aisló por concentración de la fase orgánica y se purificó sobre gel de sílice, que se eluyó con amoniaco metanólico al 5 % cloruro de metileno para dar el compuesto del título.

Ejemplo 451B

5 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 451A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,26 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 2H), 5,48 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98 - 1,91 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 4H).

15 Ejemplo 452

trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 204A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,27 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,33 (m, 2H), 3,76 (m, 4H), 3,40 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,25 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,42 - 1,21 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

25 Ejemplo 453

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil} sulfonil)benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 174A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,25 (m, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,72 - 6,67 (m, 2H), 6,36 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,10 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

35 Ejemplo 454

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-[(1-metil-piperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

40 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 88A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,28 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,73 - 6,69 (m, 2H), 5,86 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,01 - 3,04 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 5H), 2,14 (m, 4H), 1,96 - 1,97 (s, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 455

50 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-4-[2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 455A

(R)-4-((4-(2-(2-metoxietoxi)etil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 415B por el Ejemplo 437B y yoduro de 2,2-difluoroetilo por bromuro de 2-(2-metoxietoxi)etilo en el Ejemplo 415C.

Ejemplo 455B

60 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(2R)-4-[2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

65 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 455A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,24 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 5H), 3,53 (m, 2H), 3,48-3,40

(m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (d, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,27-2,10 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 456

5 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4,4-difluoro ciclohexil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 412C en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,29 (d, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,42 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 3,22 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,85-1,70 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 1,36-1,33 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 457

15 N-([4-([4-acetilmorfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

Ejemplo 457A

20 4-((4-acetilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una solución del Ejemplo 415B (145 mg) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (120 µl) en diclorometano anhidro (5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota acético anhídrido (56 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a sequedad. El residuo se trituró con agua. El sólido resultante se secó al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 457B

30 N-([4-([4-acetilmorfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

35 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 528D por el Ejemplo 457A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,24 (d, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,72 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 458

40 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

Ejemplo 458A

45 4-((4-(metilsulfonil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo acético anhídrido por cloruro de metanosulfonilo en el Ejemplo 457A.

Ejemplo 458B

50 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida

55 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 458A en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,23 (d, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,00-3,90 (m, 3H), 3,68-3,59 (m, 3H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 7H), 2,98-2,89 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 459

60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-([4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

65

Ejemplo 459A

4-fluoro-4-((5-sulfamoiil-3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por el Ejemplo 410E y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 419A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 459B

- 10 6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 422A por el Ejemplo 459A en el Ejemplo 422B.

Ejemplo 459C

- 15 6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 422B por el Ejemplo 459B en el Ejemplo 434A.

- 20 **Ejemplo 459D**

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{6-({4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il}metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- 25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo en el Ejemplo 177. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,94 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,06 (t, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,55 (d, 2H), 4,47 (d, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,90 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

- 30 **Ejemplo 460**

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil}sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 mediante el reemplazo del Ejemplo 26C con el Ejemplo 18G. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,87 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 - 7,91 (m, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 5H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,20 - 3,30 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,66 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17 - 1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

40

Ejemplo 461

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-cloro-6-(2-tetrahidrofurano-2-iletoxi)piridin-3-il}sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

45

Ejemplo 461A

5-cloro-6-(2-(tetrahidrofurano-2-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

- 50 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A y 2-(tetrahidrofurano-2-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 461B

- 55 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-cloro-6-(2-tetrahidrofurano-2-iletoxi)piridin-3-il}sulfonyl}-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- 60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 461A y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177C. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,08 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,03-7,10 (m, 4H), 6,79 (dd, J = 9, 2,29 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 3,71-3,80 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 2H), 3,25 (s a, 2H), 2,33 (s a, 2H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 5H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,42 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,94 (s, 6H).

65

Ejemplo 462

trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[4-cianociclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

5

Ejemplo 462A

2-(trans-4-(aminometil)ciclohexil)acetónitrilo

10 A una solución de (trans-4-(cianometil)ciclohexil)metilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg) en diclorometano (5 ml) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (3 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora. El compuesto del título se obtuvo por concentración.

Ejemplo 462B

15

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidropiran-4-il)metilamina por el Ejemplo 462A en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 462C

20

trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[4-cianociclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

25 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 462B en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,29 (d, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 2H), 5,24 (m, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,99 - 1,94 (m, 4H), 1,77 (m, H), 1,59 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 8H).

30

Ejemplo 463

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

35

Ejemplo 463A

(4,4-difluorociclohexil)metanol

40 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,24 g) en éter dietílico (15 ml) se le añadió gota a gota 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (1,0 g) en éter dietílico (2 ml). La reacción se calentó a reflujo en nitrógeno durante 4 horas. La reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición cuidadosa de agua (0,24 ml), NaOH acuosa 4 N (0,24 ml) y agua (0,72 ml). La reacción se diluyó con éter dietílico (40 ml) y se agitó con sulfato sódico durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de tierra diatomea y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

45

Ejemplo 463B

5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

50

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 463A y el Ejemplo 329A por el Ejemplo 387A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 463C

55

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

60 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 428D por el Ejemplo 463B en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridin-d₅) δ 9,15 (d, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (m, 2H), 5,45 (m, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 5H), 1,47 - 1,36 (m, 4H), 0,94 (m, 6H).

Ejemplo 464

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

5

Ejemplo 464A

3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por 3,4-diclorobenzenosulfonamida y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 306C en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 464B

15 N-(3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 435D y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 464A en el Ejemplo 1G.

20

Ejemplo 464C

N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

25

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 435E por el Ejemplo 464B en el Ejemplo 435F. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,15 (s, 1H), 11,74 - 11,31 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,22 - 7,09 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,79 (d, 2H), 3,62 (dd, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,77 (d, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,88 (dd, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 465

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

35

Ejemplo 465A

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

40

Este ejemplo se preparó sustituyendo piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 400C y el Ejemplo 27C por el Ejemplo 145E en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 465B

45

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

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 400D por el Ejemplo 465A en el Ejemplo 435C.

50

Ejemplo 465C

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

55

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 175D por el Ejemplo 465B en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 465D

60

N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 465C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 404A en el Ejemplo 27H.

65

Ejemplo 465E

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

5 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 435E por el Ejemplo 465D en el Ejemplo 435F, excepto que el compuesto final se purificó por HPLC preparativa usando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y que eluyó con un gradiente de CH₃CN al 20-100 % frente a ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua, seguido de cromatografía en columna que eluyó con 98/2 de diclorometano/metanol. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (v m a, 4H), 2,98 (v s a, 2H), 2,35 (v m a, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

Ejemplo 466

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 466A

5- bromo-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 466B

5-ciano-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 329A por el Ejemplo 466A en el Ejemplo 333A.

Ejemplo 466C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletóxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1F por el Ejemplo 466B y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 400E en el Ejemplo 177C. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,01-7,08 (m, 4H), 6,76 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 4,47 (t, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,62-1,72 (m, 5H), 1,42 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 467

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-[[1R,5S]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 467A

4-((1R,3R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina por (1R,3R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amina en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 467B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-[[1R,5S]-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 467A en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,47 (s a, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,19 (s a, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,58 (m, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,73 (m, 5H), 2,32 (m, 6H), 2,16 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 468

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropanoil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

5

Ejemplo 468A

2-fenoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)benzoato de metilo

10 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (1,18 g), 4-fluoro-2-fenoxibenzoato de metilo (1,85 g) y K₂CO₃ (1,14 g) se agitaron a 125 °C en dimetilsulfóxido (25 ml) durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en 300 ml de agua, se extrajo tres veces con éter, y los extractos de éter se combinaron, se enjuagaron tres veces con agua y salmuera y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10-30 % en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título.

15

Ejemplo 468B

4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

20 El Ejemplo 468A (23,7 g) se calentó a 80 °C en una mezcla de ácido acético (30 ml), tetrahidrofurano (40 ml) y agua (30 ml) durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25 % en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 468C

25

2-fenoxi-4-(4-(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-ilamino)piperidin-1-il)benzoato de metilo

30 El Ejemplo 468B (0,99 g) y (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina (0,51 ml) se calentó a reflujo en 200 ml metanol en una trampa Dean-Stark durante 24 horas. El disolvente se retiró por coacción a un volumen de 75 ml y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. NaBH₄ (0,115 g) se añadió y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con 10 ml agua, se concentró parcialmente y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando trietilamina al 1 % en acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 468D

35

2-fenoxi-4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il)propanamido)piperidin-1-il)benzoato de metilo

40 El Ejemplo 468C (320 mg), cloruro de 3-fenilpropanoilo (0,113 ml) y trietilamina (0,116 ml) se agitaron en diclorometano (15 ml) durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 468E

45

ácido 2-fenoxi-4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il)propanamido)piperidin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 468D en el Ejemplo 1E.

50

Ejemplo 468F

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropanoil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

55

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 468E en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,32 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,11-7,29 (m, 6H), 6,95 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,70 (m, 3H), 6,32 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,91 (m, 6H), 2,65-2,80 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 1,16-1,36 (m, 4H), 1,11 (m, 6H), 0,95 (m, 4H), 0,87 (d, 2H).

60

Ejemplo 469

N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropanoil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

65

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 468E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1 G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,72 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 6H), 7,05 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,78 (m, 6H), 1,75-2,10 (m, 8H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 6H), 1,01 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,88 (d, 2H).

Ejemplo 470

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

Ejemplo 470A

2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il]amino)piperidin-1-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 468C (320 mg), 3-fenilpropanal (111 mg) y NaBH(OAc)₃ (205 mg) se agitaron en diclorometano (15 ml) durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo 20 % en hexanos como eluyente para dar el compuesto del título.

Ejemplo 470B

ácido 2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptan-3-il]amino)piperidin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 470A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 470C

N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 470B en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (m, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12-7,31 (m, 7H), 6,99 (dd, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 4,44 (t, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,57 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,52-1,71 (m, 8H), 1,25 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (d, 2H), 0,93 (s, 3H), 0,74 (d, 2H).

Ejemplo 471

N-({4-{{3-morfolin-4-ilpropil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxi-4-(4-{{3-fenilpropil}}[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 470B y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 1 G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,68 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,11-7,29 (m, 7H), 7,01 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,34 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,18 (m, 8H), 0,96 (m, 1H), 0,94 (s, 3H).

Ejemplo 472

4-[4-(2-{{(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il}amino}bencilo)piperazin-1-il]-N-({4-{{3-morfolin-4-ilpropil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 472A

Se disolvieron 4-fluoro-2-fenoxibenzoato de etilo (600 mg) y piperazina (596 mg) en dimetil sulfóxido anhidro y se calentaron a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 472B

El Ejemplo 472A (400 mg), 1-(bromometil)-2-nitrobenceno (277 mg) y carbonato sódico (408 mg) se suspendieron en N,N-dimetilformamida anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10-40 %/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 472C

Una solución del Ejemplo 472B (0,6 g) en metanol (20 ml) se añadió a Ra-Ni, se lavó el disolvente (0,480 g) en una botella de 250 ml y se agitó durante 3 horas a 0,21 MPa (30 psi) a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 472D

Este Ejemplo se preparó sustituyendo 4'-cloro-bifenil-2-carboxaldehído por (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 472C en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 472E

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 175D por el Ejemplo 472D en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 472F

4-[4-(2-[[[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]bencilo)piperazin-1-il]-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 472E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,01 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,65 (d, 6H), 3,54 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 3,19 (m, 8H), 2,68 (d, 3H), 2,34 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,99 (m, 4H).

Ejemplo 473

4-[4-(2-[[[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]bencilo)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 472E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,61 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (t, 3H), 7,15 (d, 2H), 6,98 (t, 1H), 6,82 (d, 3H), 6,47 (s, 2H), 3,85 (m, 6H), 3,31 (m, 12H), 2,68 (d, 3H), 2,06 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 474

4-{4-[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil} sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 474A

Se suspendieron 2-fluorobenzaldehído (264 mg), (1S,5S)-3-azabicyclo[3.2.2]nonano (500 mg) y carbonato sódico (846 mg) en dimetilsulfóxido anhidro (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 135 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La purificación en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-10 %/hexano proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 474B

Este Ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 474A y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por el Ejemplo 113A en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 474C

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 175D por el Ejemplo 474B en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 474D

4-{4-[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil} sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 474C en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,74 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,45 (s a, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (m, 8H), 1,89 (m,

7H), 1,64 (m, 6H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 475

5 4-{4-[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 474C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,78 (s a, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,28 (m, 6H), 3,10 (m, 4H), 2,98 (d, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (m, 5H), 1,64 (m, 6H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 476

15 4-{4-[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 474C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H), 7,52 (m, 6H), 7,33 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,56 (d, 2H), 6,47 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,96 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (m, 6H), 1,64 (m, 7H), 1,22 (m, 2H).

Ejemplo 477

25 4-{4-[2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)bencil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 27G por el Ejemplo 474C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,77 (s a, 1H), 10,04 (s a, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,39 (m, 4H), 3,19 (m, 8H), 2,97 (d, 4H), 1,99 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,64 (m, 4H).

Ejemplo 478

35 4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 478A

40 éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-metoxicarbonil-3-fenoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 478B

éster *terc*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico 4-(4-carboxi-3-fenoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 478A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 478C

éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-{3-nitro-4-[(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonylaminocarbonil}-3-fenoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 478B en el Ejemplo 1 G.

Ejemplo 478D

60 3-Nitro-N-(2-fenoxi-4-piperazin-1-il-benzoil)-4-[(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 478C en el Ejemplo 1B para aislar el compuesto del título como la sal del mono ácido trifluoroacético.

65

Ejemplo 478E

(4R,7S)-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metano-inden-5-il)éster el ácido trifluorometanosulfónico

- 5 (4R,7R)-octahidro-4,7-metano-inden-5-ona (2,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml) y se enfrió a -78 °C usando un alcohol isopropílico/baño de hielo seco. Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)-amida sódica (1 M en tetrahidrofurano, 14,65 ml). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante una hora, se enfrió a -78 °C usando un alcohol isopropílico/baño de hielo seco y se añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (5,23 g). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió hexano y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se filtró y el disolvente se retiró al vacío.

Ejemplo 478F

(4R,7S)-2-(2,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-1H-4,7-metano-inden-5-il)-benzaldehído

- 15 Se añadieron el Ejemplo 478E (941 mg), ácido 2-formilfenilborónico (600 mg) y fosfato potásico tribásico (1416 mg) a tetrahidrofurano (20 ml). La solución se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno tres veces. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (244 mg) y la solución se calentó a 60 °C durante 16 horas. La solución se enfrió, se añadió a agua y se extrajo con acetato de etilo al 50 % (hexanos). El extracto se lavó con salmuera, se secó en sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10 % (hexanos).

Ejemplo 478G

- 25 4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

- 30 Se añadieron el Ejemplo 478D (200 mg), Ejemplo 478F (74 mg) y resina de cianoborohidruro sódico (2,15 mmol/g, 144 mg) a tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (0,7 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 5 % (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como la sal del mono ácido acético. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,94 (s a, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (tt, 1H), 6,83 (dt, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,34 (t, 2H), 3,21 (s a, 4H), 2,73 (s a, 1H), 2,63 (s a, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,91 (s, 3H), 1,66-1,52 (m, 6H), 1,28 (m, 2H), 1,02 (m, 2H), 0,85 (m, 1H).

Ejemplo 479

- 40 4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}bencilo)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 479A

- 45 4-(4-(metoxicarbonil)-3-fenoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 479B

- 50 ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1D por el Ejemplo 479A en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 479C

- 55 4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonyl)-3-fenoxifenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 479B en el Ejemplo 1 G.

Ejemplo 479D

N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonyl)-2-fenoxi-4-(piperazin-1-il)benzamida

- 65 Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 479C en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 479E

ácido 2-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazin-1-il)metil)fenilborónico

5 El Ejemplo 479D (213 mg), ácido 2-formilfenilborónico (54 mg) y resina de cianoborohidruro sódico (2,38 mmol/g, 252 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (3,5 ml) y ácido acético (1,1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con ácido acético al 1 % y metanol al 10 % en diclorometano.

Ejemplo 479F

clorhidrato de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3.2.1]octano

15 Este Ejemplo se preparó sustituyendo 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por 5-bromotiofen-2-carbaldehído y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo por clorhidrato de 8-azabicyclo[3.2.1]octano en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 479G

20 4-(4-(2-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)bencilo)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

25 El Ejemplo 479E (80 mg), el Ejemplo 479F (42,5 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7,7 mg) e hidróxido de litio (10,5 mg) se combinaron en una mezcla de dimetoxietano (1,6 ml), metanol (0,5 ml) y agua (0,7 ml) en un vial de microondas. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas CEM Discover a 150 °C durante 15 minutos. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida que eluyó con un gradiente de metanol al 1 %/diclorometano a metanol al 5 %/diclorometano. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,33 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,85 (t, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,45 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,54 (m, 3H), 1,28 (m, 6H).

Ejemplo 480

35 4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]tien-2-il}bencilidene)piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 480A

40 2-fenoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il)benzoato de metilo

45 Se combinaron 4-fluoro-2-fenoxibenzoato de metilo (2 g) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (1,279 g) en dimetilsulfósido oxideO (12 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se añadió carbonato sódico (1,291 g). El matraz de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó vigorosamente con agua y con salmuera, y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado.

Ejemplo 480B

50 4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

55 El Ejemplo 480A se recogió en ácido acético (30 %, 20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche. El volumen se redujo al vacío y el residuo se neutralizó con una solución de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto deseado.

Ejemplo 480C

60 4-(4-(2-bromobencilidene)piperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

65 Se calentó dimetilsulfóxido (22,88 ml) con hidruro sódico (0,332 g) a 70 °C durante 1 hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bromuro de (2-bromobencilo)trifenilfosfonio (3,40 g) en varias porciones y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió una solución de 4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo (1,8 g) en dimetilsulfóxido (5,20 ml) y la reacción se calentó a 70 °C durante la semana. La reacción se acidificó con una solución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron vigorosamente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida que eluyó con acetato de etilo al 0-20 % en hexanos.

Ejemplo 480D

2-fenoxi-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilidene)piperidin-1-il)benzoato de metilo

- 5 El Ejemplo 480C (259 mg), bis(pinacolato)diboro (206 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (22 mg) y acetato potásico (159 mg) se combinaron en dimetil sulfóxido (2,7 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó vigorosamente con agua y con salmuera, y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido en bruto se lavó con hexanos y con hexanos/éter (2:1) para obtener el producto deseado.

10

Ejemplo 480E

ácido 4-(4-(2-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)bencilidene)piperidin-1-il)-2-fenoxibenzoico

- 15 Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 479E por el Ejemplo 480D en el Ejemplo 479G.

Ejemplo 480F

4-(4-(2-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)bencilidene)piperidin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

20

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 1E por el Ejemplo 480E en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,54 (s, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,37 (s a, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,85 (m, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 2,36 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,90 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,47 (m, 1H), 1,29 (m, 2H).

25

Ejemplo 481

4-[4-(3-(5-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilmetil]tien-2-il)bencilo)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

30

Ejemplo 481A

ácido 3-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazin-1-il)metil)fenilborónico

35

Este Ejemplo se preparó sustituyendo ácido 2-formilfenilborónico por ácido 3-formilfenilborónico en el Ejemplo 479E.

Ejemplo 481B

4-(4-(3-(5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)bencilo)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

40

Este Ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 479E por el Ejemplo 481A en el Ejemplo 479G. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,76 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 3,88 (m, 6H), 3,43 (m, 3H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (m, 6H), 1,90 (m, 4H), 1,65 (m, 5H), 1,30 (m, 3H).

45

Listado de secuencias

50

<110> MILAN BRUNCKO
 HONG DING
 GEORGE A. DOHERTY
 STEVEN W. ELMORE
 55 LISA HASVOLD
 LAURA HEXAMER
 AARON KUNZER
 ROBERT A. MANTEI
 WILLIAM J. MCCLELLAN
 60 CHANG H. PARK
 CHEOL-MIN PARK
 ANDREW M. PETROS
 XIAOHONG SONG
 ANDREW J. SOUERS
 65 GERARD M. SULLIVAN
 ZHI-FU TAO

GARY T. WANG
 LE WANG
 XILU WANG
 MICHAEL D. WENDT

5 <120> AGENTES QUE INDUCEN LA APOPTOSIS SELECTIVOS DE BCL-2 PARA EL TRATAMIENTO DEL
 CÁNCER Y ENFERMEDADES INMUNITARIAS

10 <130> 9696USO1

<140> 12/631.404

<141> 04-12-2009

15 <150> 61/181.180

<151> 26-05-2009

<150> 61/120.275

20 <151> 2008-12-05

<160> 1

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

25 <210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30 <220>

<223> Péptido Sonda

<220>

35 <221> MOD_RES

<222> 1

<223> Gly se modifica con acetilo

<220>

40 <221> MOD_RES

<222> 13

<223> Lys se modifica con 6-FAM

<220>

45 <221> MOD_RES

<222> 16

<223> Arg se modifica con NH2

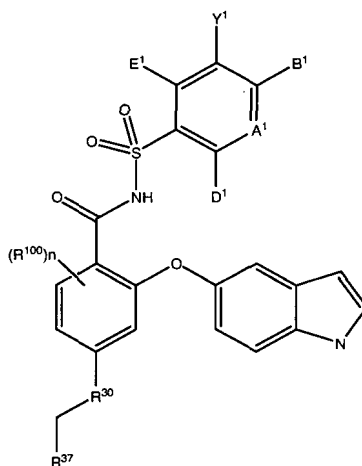
<400> 1

Gly Gln Val Gly Arg Gln Leu Ala Ile Ile Gly Asp Lys Ile Asn Arg
 1 5 10 15 =

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula II



(II),

5

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo,
donde

- 10 R^{100} es R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- 15 n es 0, 1, 2 o 3;
 A^1 es N o $C(A^2)$;
- 20 uno o dos o tres o cada uno de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, $NHC(O)R^1$, $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)OR^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ y $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, y los restos de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ y $C(O)OR^{1A}$; 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} , 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 $NHSO_2R^{17}$;
- 25 R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
- R^{1A} es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_3 - C_6 o alquinilo C_3 - C_6 ;
- R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- 30 R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
- 40 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A} ;
- R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R^9 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{10} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalquenilo C_4 - C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N , y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- 5 R¹³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o
10 condensado con areno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- 15 R¹⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R¹⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos
20 restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;
- 25 R²³ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A}; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²⁴ es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A}; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos
30 restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con seleccionados independientemente O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- 35 R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C₂-C₅;
R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³;
R³³ es R³⁴ o R³⁵;
- 40 R³⁴ es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R³⁶;
- 45 R³⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- 50 R³⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R³⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R⁴⁰ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₈, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
- 60 R⁴² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
R⁴³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R⁴⁴ es cicloalquilo C₃-C₉ o cicloalquenilo C₄-C₇, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁵ es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;

5 R⁴⁷ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁸ es heteroarilo o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

10 R⁴⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

15 donde los restos representados por R², R³, R⁴, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸ y R⁴⁹ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;

20 R⁵¹ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B}; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵² es heteroarilo;

25 R⁵³ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B}; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

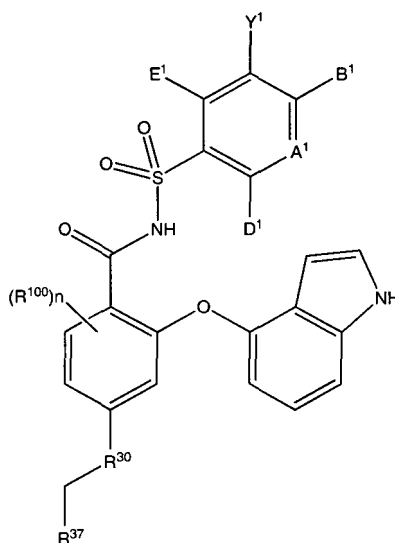
30 R⁵⁴ es alquilo, alqueno o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁵⁵ es alquilo, alqueno, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R⁵⁶;

donde el alquilo, el alqueno, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH₃; y

35 R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.

2. Un compuesto que tiene la fórmula III



(III),

40

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

- R^{100} es R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
- 5 n es 0, 1, 2 o 3;
 A^1 es N o $C(A^2)$;
- uno o dos o tres o cada uno de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ y $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, y los
- 10 restos de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ y $C(O)OR^{1A}$; 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} , 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 $NHSO_2R^{17}$;
- R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
- R^{1A} es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_3 - C_6 o alquinilo C_3 - C_6 ;
- 15 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o
- 20 condensado con areno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
- sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$,
- 25 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir 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^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- 30 R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A} ;
- R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^9 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R^{10} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalquenilo C_4 - C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N , y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
- sustituyentes R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 ,
- 40 CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
- R^{13} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R^{14} es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- 50 R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
- R^{18} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R^{20} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalquenilo C_4 - C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N , y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A} ; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres
- sustituyentes R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 ,
- 60 CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
- R^{23} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A} ; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 65 R^{24} es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A} ; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{25} es cicloalquilo C_3 - C_6 o cicloalquenilo C_4 - C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o

- reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5 R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- 10 R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C₂-C₅; R³² es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³; R³³ es R³⁴ o R³⁵; R³⁴ es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R³⁵ es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R³⁶; R³⁶ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- 20 R³⁸ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R³⁹ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R⁴⁰ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₈, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con seleccionados independientemente O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R⁴¹ es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵; R⁴² es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R⁴³ es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R⁴⁴ es cicloalquilo C₃-C₉ o cicloalquenilo C₄-C₇, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente; R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹; R⁴⁷ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R⁴⁸ es heteroarilo o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R⁴⁹ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A}; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; donde los restos representados por R², R³, R⁴, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸ y R⁴⁹ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 40 R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴; R⁵¹ es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B}; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R⁵² es heteroarilo;
- 45 R⁵³ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B}; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; R⁵⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O),
- 50
- 55
- 60
- 65

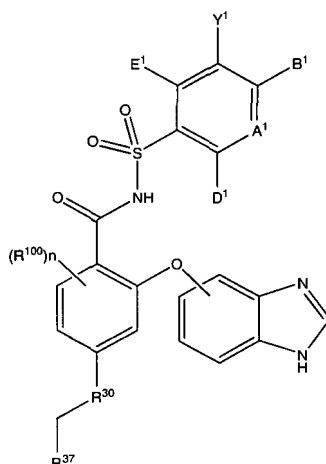
N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

R^{55} es alquilo, alquenido, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;

donde el alquilo, el alquenido, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH_3 ; y

- 5 R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenido C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N .

3. Un compuesto que tiene la fórmula IV



(IV),

10

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

- 15 R^{100} es R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, 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;

- 20 A^1 es N o $C(A^2)$

uno o dos o tres o cada uno de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ y $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, y los restos de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ y $C(O)OR^{1A}$; 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} , 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 $NHSO_2R^{17}$;

R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;

R^{1A} es alquilo C_1-C_6 , alquenido C_3-C_6 o alquinilo C_3-C_6 ;

- 30 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano; R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;

R^4 es cicloalquilo, cicloalquenido, heterocicloalquilo o heterocicloalquenido, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- 35 R^5 es alquilo, alquenido o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;

- 40 R^6 es espiroalquilo C_2-C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir 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^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;

R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A} ;

R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

- 45 R^9 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 5 R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{12} , OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
- 10 R^{13} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{14} es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
- 20 R^{18} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R^{20} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A} ; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{22} , OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
- 35 R^{23} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A} ; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{24} es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A} ; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R^{25} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A} ; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R^{30} es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A} ; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- 50 R^{31} y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C_2-C_5 ;
 R^{32} es R^{33} , C(O)R³³ o C(O)OR³³;
 R^{33} es R^{34} o R^{35} ;
- 55 R^{34} es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A} ; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{35} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R^{36} ;
- 60 R^{36} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A} ; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{37} es R^{38} , R^{39} o R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
- 65 R^{38} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{39} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{41} es R^{42} , R^{43} , R^{44} o R^{45} ;
- R^{42} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A} ; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{43} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A} ; R^{43A} es cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{45} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^{46} es R^{47} , R^{48} o R^{49} ;

R^{47} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{49} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

donde los restos representados por $R^2, R^3, R^4, R^6, R^{6c}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{34}, R^{36}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47}, R^{48}$ y R^{49} están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^{50} es R^{51}, R^{52}, R^{53} o R^{54} ;

R^{51} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{52} es heteroarilo;

R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B} ; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

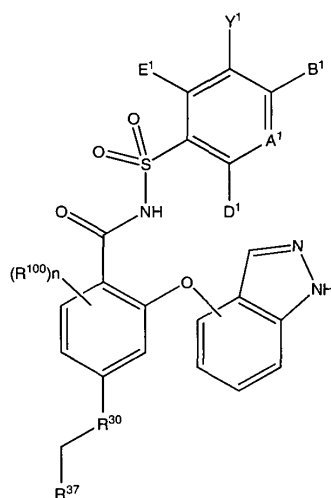
R^{54} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;

donde el alquilo, el alquenilo, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH₃; y

R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.

4. Un compuesto que tiene la fórmula V



(V),

o una sal terapéuticamente aceptable del mismo,
donde

- 5 R^{100} es R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, so_2nh_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, 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 $C(A^2)$;
- 10 uno o dos o tres o cada uno de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre 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 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$ y $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, y los restos de A^2 , B^1 , D^1 y E^1 se seleccionan independientemente entre H , F , Cl , Br , I , CN , CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ y $C(O)OR^{1A}$; 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} , 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 $NHSO_2R^{17}$;
- 15 R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
 R^{1A} es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_3 - C_6 o alquinilo C_3 - C_6 ;
 R^2 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- 20 R^3 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
 R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- 30 R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales está sin sustituir 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^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- 35 R^8 es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{8A} ;
 R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R^9 es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{10} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalquenilo C_4 - C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N , y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
- 50 R^{13} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{14} es heteroarilo, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
- 65 R^{18} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{19} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{20} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalquenilo C_4 - C_{10} , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N , y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{20A} ; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
- R^{23} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{23A} ; R^{23A} es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{24} es heteroareno que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{24A} ; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{25} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{25A} ; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{30} es cicloalquilo o cicloalquenilo, que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{30A} ; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
 R^{31} y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se cogen juntos y son espiroalquilo C_2-C_5 ;
 R^{32} es R³³, C(O)R³³ o C(O)OR³³;
 R^{33} es R³⁴ o R³⁵;
 R^{34} es fenilo que está sin condensar o condensado con arilo, heteroarilo o R^{34A} ; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{35} es alquilo que está sin sustituir o sustituido con R³⁶;
 R^{36} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{36A} ; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{37} es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;
 R^{38} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{39} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{41} es R⁴², R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;
 R^{42} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{42A} ; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{43} es heteroarilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{43A} ; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{45} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{46} es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;
 R^{47} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{49} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
donde los restos representados por R², R³, R⁴, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸ y R⁴⁹ están independientemente sin sustituir, sin sustituir adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{50} es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;
 R^{51} es fenilo que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{52} es heteroarilo;
 R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , que cada uno tiene uno o dos restos CH_2 sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N, y cada uno de que está sin condensar o condensado con areno, heteroareno o R^{53B} ; donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁵⁵ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R⁵⁶;

donde el alquilo, el alquenilo, el alquinilo están sin sustituir o sustituidos con OCH₃; y

R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquenilo C₄-C₆, que cada uno tiene uno o dos restos CH₂ sin reemplazar o reemplazados con O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos restos CH sin reemplazar o reemplazados con N.

5. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

A¹ es C(A²); y
A² es H.

6. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

A¹ es C(A²) o N;
A² es H; y
B¹ es NHR¹.

7. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

A¹ es C(A²) o N;
A² es H;
B¹ es NHR¹; y
D¹ es H.

8. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

A¹ es C(A²) o N;
A² es H;
B¹ es NHR¹.
D¹ es H; y
E¹ es H.

9. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde

A¹ es C(A²) o N;
A² es H;
B¹ es NHR¹
D¹ es H;
E¹ es H; y
Y¹ es NO₂.

10. El compuesto de la reivindicación 1 o sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se escoge entre:

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

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamida;

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonyl)-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

5 N-((3-((cloro(difluoro)metil)sulfonyl)-4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)benzamidă;

10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

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

20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)propil)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

30 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

35 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

45 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

50 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-((3-(dimetilamino)propil)amino)fenil)sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamidă;

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-m-tetra-2H-piran-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamidă;

55 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl)benzamidă;

trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[4-morfolin-4-ilciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[2-metoxietil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamidă;

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[3S]-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl]benzamidă;

65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[3R]-tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil)sulfonyl]benzamidă;

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-
 [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil) sulfonil)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxi-1-metil-piperidin-4-il]metil]
 amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[1-metilpi
 peridin-4-il]amino]-3-nitrofenil) sulfonil)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-3-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[1-
 tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
 N-[[4-[[3S,4R)-1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex
 -1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 10 N-[[4-[[4-aminotetrahidro-2H-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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[1-(2-metoxietil)
 piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-5-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[1-
 metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-5-fluoro-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[1-
 tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-hidroxi-pro-pilo)piperidin-4-il]ami
 no]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-
 nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(dimetilamino)tetrahidro-2H-piran-
 4-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 25 N-[[4-[[2-aminociclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]
 piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[2-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)etil]
 amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(1,3-tiaz
 ol-2-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]
 amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(4,4,4-
 trifluorobutil)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 35 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[1-
 metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-in-dol-5-iloxi)-N-((3-
 nitro-4-[[1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[4-metilpiperazin-
 1-il]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida;
 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[3-(3-
 oxopiperazin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[1-metilpiperidin-4-
 il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[1-tetrahidro
 -2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[4-metilpiperazin-1-
 il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(2,3-dihidro-1H-in-den-2-il)
 piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[1-morfolin-4-
 ilciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(1,3-
 tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-(1,3-
 tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-
 il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]amino]-
 3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[3S)-1-
 metilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il]
 amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 65 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-
 nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil) sulfonil)benzamida;

N-[(4-[[[4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[1-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[2-(2-hidroxi-1-tetrahydro-2H-piran-4-iletil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-(metilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-morfolin-4-ilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 N-[(4-[[[1-aminociclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 20 4-(4-[[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 25 4-(4-[[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[4-metilpiperazin-1-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[3-morfolin-4-ilpropil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 30 4-(4-[[1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-tetrahydro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[ciclohexilmetil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[3-metiloxetan-3-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[4-metoxiciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[3-(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[2-(2-oxopiperidin-1-il)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[2-piridin-4-iletil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-(morfolin-4-il-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-(4-metoxipiperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-pirrolidin-1-ilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[2-(3-oxopiperazin-1-il)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[1,1-dioxidotetrahydro-tien-3-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[1,1-dioxidotetrahydro-tien-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino)-3-(trifluorometil]fenil]sulfonil]benzamida;
 65 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[1-metil-5-oxopirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[1-metil-6-oxopiperidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-(piperidin-1-ilamino)fenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
- 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[3-metiloxetan-3-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
- 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1,3-tiazol-5-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
- 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)fenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(1,4-dioxan-2-ilmetiloxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[2-(2-metoxietoxi)etil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[2-(trifluorometoxi)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[2,2-difluoroetil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-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-((4-[[4,4-difluorociclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]fenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[2-metoxietil]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[[3-metoxipropil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 50 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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(3R)-4-hidroxi-1-adamantil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(3R)-4-hidroxi-1-adamantil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[3,3,3-trifluoropropil]amino]fenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(metilamino)-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil)benzamida;
- N-[[5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 65 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)benzamida;

- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)}piridin-3-il}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-{{(2-metoxietil) amino}carbonil}fenil}sulfonil}benzamida;
- 5 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)}piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-{{1-(metilsulfonil) piperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}fenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil}benzamida;
- 20 4-{{4-{{(5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}fenil}sulfonil}benzamida};
 4-{{4-{{(5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil}benzamida};
- 25 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(2,2,2-trifluoroetil)amino}fenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}carbonil}fenil}sulfonil}benzamida;
- 30 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-indol-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-indol-5-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(3-morfolin-4-ilpropil)amino}-3-{{(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}benzamida;
 N-{{5-bromo-6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}piridin-3-il}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 40 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(2-morfolin-4-iletil) amino}-3-{{(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil) amino}piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 45 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(1-metilpiperidin-4-il)oxi}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(1-metilpiperidin-4-il)metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
- 50 bencil-4-{{4-{{(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzoil}amino}sulfonil}-2-nitrofenil}amino}metil}piperidin-1-carboxilato;
 N-{{3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 55 4-(4-{{4'-cloro-5-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino}fenil}sulfonil}benzamida;
 4-{{4-{{(5-terc-butil-4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino}fenil}sulfonil}benzamida};
- 60 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-{{(1-metil-1H-imidazol-5-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(morfolin-4-ilsulfonil)fenil}sulfonil}benzamida};
- 65 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-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-{{(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida};
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-ciano-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil) amino}fenil}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(3,3-dimetilbutil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil} amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[3-nitro-4-{{(2R)-tetra hidrofurano-2-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil} amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;

- 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[(4-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 N-((4-([2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-([3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]amino)fenil)sulfonil]benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(4-hidroxifenil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 10 N-((4-([2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(1S)-1-feniletil]amino)fenil)sulfonil]benzamida;
 15 N-((2-cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-([2-(2-metoxietoxi)etil]tio)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 20 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-([2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-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-2H-piran-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)oxi]fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida; y
 30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(3-hidroxi-4-metoxi-fenil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida.
11. El compuesto de la reivindicación 2 o sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se escoge entre;
- 35 4-(4-((4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-4-(2-pirrolidin-1-iletal)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 50 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)pro-pil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)pro-pil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpro-pil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
 55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpro-pil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida;
 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 60 4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 4-(4-((4,4-dimetil-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
 65 4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;

4-(4-((2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(3-(dimetilamino)pro-poxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
20 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
25 4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolin-4-iletoksi)-1,1'-bifenil-2-y)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
30 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((3-pirrolidin-1-ilpropil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
35 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
40 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
45 4-(4-((1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida;
N-((4-((4-aminotetrahidro-2H-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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[4-metilpiperazin-1-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[4-[[1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(3-hidroxi-pro-pilo)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
60 4-[[4-(4'-cloro-3-[3-(dimetilamino)propil]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
4-[[4-(4'-cloro-4-morfolin-4-il-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
4-[[4-(4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
65 4-[[4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;

- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{4-(dimetilamino)ciclohexil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{4-(dietilamino)ciclohexil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 5 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{4-(morfolin-4-ilciclohexil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{4-(4'-cloro-3-{{2-(dimetilamino)etoxi}}-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{1-metilpiperidin-4-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 10 4-{{4-{{1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}}etil}}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{1-metilpiperidin-4-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{4'-cloro-4-{{3-(dimetilamino)prop-1-ynil}}-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}}amino}fenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{1-(4,4-trifluorobutil}}piperidin-4-il}}amino}fenil)sulfonil}benzamida;
- 15 4-{{4-{{4'-cloro-4-(2-hidroxi)etoxi}}-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}}amino}fenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{4-metilpiperazin-1-il}}amino}}-3-{{(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}benzamida;
- 20 4-{{4-{{1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}}etil}}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{4-metilpiperazin-1-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{4'-cloro-4-(2-hidroxi)etoxi}}-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{1-metilpiperidin-4-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{3-(3-oxopiperazin-1-il)propil}}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
- 25 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-N-{{4-{{1-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)piperidin-4-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{2-metoxietil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-N-{{4-{{4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 30 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}}amino}fenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{(metilamino)-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
- 35 4-{{4-{{1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}}etil}}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{3-(morfolin-4-ilpro-pil)amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{1(1R)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}}etil}}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}}amino}fenil)sulfonil}benzamida;
- 40 4-{{4-{{1(1S)-1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il}}etil}}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}}amino}fenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{4'-cloro-4-{{2-(dimetilamino)etoxi}}-1,1'-bifenil-2-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{4-metilpiperazin-1-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 45 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{2-(3-oxopiperazin-1-il)etil}}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(piperidin-1-ilamino)fenil}sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil}benzamida;
- 50 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{3-nitro-4-{{2-(trifluorometoxi)etil}}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{2-(2-metoxietoxi)etil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 55 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{3-{{(metilsulfonil)propil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-N-{{4-{{3-{{(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)propil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-N-{{4-{{1,1-dioxidotetrahidro-tien-3-il}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 60 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-N-{{4-{{1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il}}metil}}amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
- 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-{{4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}}amino}}-3-{{(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}benzamida;
- 65 4-{{4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il}}-N-{{4-{{4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il}}metoxi}}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-{{2-(2-metoxietil) amino}-3-{{(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletoksi)fenil}sulfonil}benzamida;
5 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-{{3-(metilsulfonil) propoxi}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-{{3-metoxipropil) amino}-3-nitrofenil}sulfonil}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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-{{3,3-trifluoropropil}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
N-({5-bromo-6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
15 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{1,1-dioxidotetrahidro-tien-3-il}metil}a mino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-{{1-(metilsulfonil) piperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
20 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-{{2,2,2-trifluoroetil}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-{{3-morfolin-4-ilpropil}amino}-3-{{(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}benzamida;
25 4-(4-{{4-(4-clorofenil)-1-(3-hidroxipropil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}fenil}sulfonil}benzamida;
N-({5-bromo-6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il}sulfonil}benzamida;
30 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({3-ciano-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil) amino}fenil}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-{{2-(2-metoxietoxi) etil}tio}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
35 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-({4-{{(metilsulfonil)fenil} sulfonil}benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({5-cloro-6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
40 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({5-etinil-6-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi) piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-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-(1H-indol-4-iloxi)benzamida;
45 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-{{(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi}piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida; y
N-({5-cloro-6-{{(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi}piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida.

50 12. El compuesto de la reivindicación 3 o sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se escoge entre:

2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4 -{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}fenil}sulfonil}benzamida;
55 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il}metil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
60 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-{{(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
2-(1H-bencimidazol-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;
65 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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)benzamida;

- 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 5 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 10 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-((4-(ciano
 metil)morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-
 ((4-oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)fenil)sulfonil]benzamida;
 15 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 20 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-
 [(tetrahidrofurano-3-ilmetil]amino)fenil)sulfonil]benzamida;
 trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-((4-
 metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-((4-
 fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 25 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-fluoro-6-
 [(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{2-(4-
 clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]benzamida;
 30 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(1,4-
 dioxan-2-ilmetil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 35 trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-
 morfolin-4-ilciclohexil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-
 metilpiperazin-1-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 40 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(2R)-4-
 [2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4,4-
 difluorociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 45 N-[(4-[(4-acetilmorfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-
 4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]benzamida;
 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
 trans-2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-
 cianociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; y
 50 2-(1H-bencimidazol-4-iloxi)-N-[(5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,
 4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]benzamida.

13. El compuesto de la reivindicación 4 o sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se escoge entre:

- 55 N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-
 1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-
 -il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 60 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]
 metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(1-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]
 amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 65 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-
 ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 5 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-
 4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-[(5-cloro-6-[[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclo-
 hex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-(tetrahidro-furano-3-il)metoxi)
 piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 trans-N-[(5-cloro-6-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-
 il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-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-dimetilciclo-
 hex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 15 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
 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-indazol-4-iloxi)benzamida;
 20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-
 il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-[(5-cloro-6-[(3R)-1-(2-fluoro-1-(fluorometil)etil)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-indazol-4-iloxi)benzamida;
 25 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-(1H-indazol-4-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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-[(5-cloro-6-[(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-
 dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 30 N-[(5-cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-
 ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-[[4-[(4-metoxi
 ciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(1,4-dioxan-2-il)metiloxi]-3-nitrofenil]
 sulfonil]-2-(1H-indazol-4-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-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-[(4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]
 piperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-(2-tetrahidro-furano-2-il)metoxi)
 piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-[(3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-
 1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-
 dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-(2-tetrahidro-
 2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida.

14. Una composición para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el
 50 cáncer de médula ósea, el cáncer de cuello uterino, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de
 esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, una neoplasia linfoide con origen en los
 linfocitos T o las células B, el melanoma, la leucemia mieloide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer
 de pulmón no microcítico, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo, comprendiendo
 dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente
 55 aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

15. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el
 tratamiento del cáncer de vejiga, el cáncer cerebral, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer de cuello
 60 uterino, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia
 linfoblástica, el linfoma folicular, una neoplasia linfoide con origen en los linfocitos T o las células B, el melanoma, la
 leucemia mieloide, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de
 próstata, el cáncer de pulmón microcítico o el cáncer de bazo en un paciente.