

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 609 607**

51) Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2010 PCT/US2010/036919**
- 87) Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011 WO11068561**
- 96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 10727241 (1)**
- 97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2507229**

54) Título: **Derivados de sulfonamida como agentes inductores de la apoptosis selectivos de Bcl-2 para el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunitarias**

30) Prioridad:

04.12.2009 US 631404

45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2017

73) Titular/es:

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

72) Inventor/es:

**PARK, CHANG H.; BRUNCKO, MILAN;
DING, HONG; DOHERTY, GEORGE A.;
ELMORE, STEVEN W.; HASVOLD, LISA;
HEXAMER, LAURA; KUNZER, AARON;
MANTEI, ROBERT A.; MCLELLAN, WILLIAM J.;
PARK, CHEOL-MIN; PETROS, ANDREW M.;
SONG, XIAOHONG ; SOUERS, ANDREW J.;
SULLIVAN, GERARD M.; TAO, ZHI-FU;
WANG, Gary T.; WANGzLe;
WANG, Xilu; WENDT, Michael D. y
HANSEN, Todd M.**

74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 609 607 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 sulfonamida como agentes inductores de la apoptosis selectivos de Bcl-2 para el tratamiento del cáncer y de enfermedades autoinmunitarias

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben selectivamente la actividad de las proteínas de la familia de Bcl-2 anti-apoptóticas, a las composiciones que contienen los compuestos, y a tales compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades en la que se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.

Antecedentes de la invención

Las proteínas de la familia Bcl-2 anti-apoptóticas se asocian con una serie de enfermedades y están bajo investigación como posibles dianas de fármacos terapéuticos. 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 ha informado sobre inhibidores de las proteínas de la familia Bcl-2 en el documento de propiedad compartida PCT/US/2004/36770, publicado como WO 2005/049593 y PCT/US/2004/037911, publicado como WO 2005/049594. Si bien esta técnica ilustra inhibidores que tienen una elevada unión a la proteína diana, la afinidad de unión del compuesto es sólo uno de los muchos parámetros a considerar. Uno de los objetivos es producir compuestos que se unan preferentemente a, es decir, sean selectivos para, una proteína sobre otra proteína. Para exponer esta selectividad, es bien sabido que un compuesto no sólo muestra una elevada afinidad de unión a una proteína particular, sino también una afinidad de unión inferior a otro miembro.

Una medida típica de la afinidad de unión de un inhibidor de la proteína anti-apoptótica es el equilibrio entre los procesos de unión y de 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 molécula de proteína/molécula pequeña, en donde la molécula pequeña está inhibiendo la unión de una proteína a otra proteína. Así que un valor de K_i grande indica una baja afinidad de unión, y un valor de K_i pequeño indica una alta afinidad de unión.

Una medida típica de la actividad celular de un inhibidor de proteínas anti-apoptóticas es la concentración que logra un efecto celular de 50% (CE_{50}).

Por consiguiente, los autores de la presente invención han descubierto que mientras que los compuestos ilustrados en la técnica tienen utilidad para el tratamiento de diversos tipos de cáncer y enfermedades inmunitarias, no son selectivos para las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas por encima de las proteínas Bcl-X_L anti-apoptóticas y por lo tanto dan como resultado una mayor probabilidad de efectos secundarios que se caracteriza por la inhibición de las proteínas Bcl-X_L anti-apoptóticas tales como, trombocitopenia.

Por tanto, esta invención comprende una serie de compuestos que demuestran propiedades inesperadas con respecto a su selectividad por la unión a, y la inhibición de, la actividad de la proteína Bcl-2 anti-apoptótica sobre la proteína Bcl-X_L anti-apoptótica significativamente tan alta como la de los compuestos ilustrados en los documentos PCT/US/2004/36770 y PCT/US/2004/037911.

Los inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas también se conocen a partir de los documentos WO 2010/065865 A2; WO 2010/083441 A2; US 2007/0072860 A1; WO 2008/030836 A2; Park et al.; 2008, J. of Medicinal Chemistry 51 (21): 6902-6915; Bruncko et al., 2007, J. of Medicinal Chemistry 50 (4): 641-662; US 2005/0159427 A1; y US 2007/0015787 A1. Los documentos WO 2010/065865 A2 y WO 2010/083441 A2 fueron presentados antes, pero se publicaron después de la fecha de presentación de la presente solicitud.

Compendio de la invención

Una realización de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, en donde el compuesto se selecciona entre:

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-({6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metoxi]-5-cloropiridin-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-[[4-{{(trans-4-cianociclohexil)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-({5-cloro-6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]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-[(1-metil-1H-imidazol-5-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-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
N-[[5-cloro-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
5 N-[[5-cloro-6-[[4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
N-[[5-cloro-6-[[2,2-difluorociclopropil]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;
10 N-[[5-cloro-6-[[trans-4-cianociclohexil]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-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
N-[[5-cloro-6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
15 N-[[3-cloro-4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-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-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-[[3-cloro-4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-ciano-4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
N-[[3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)fenil]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-benzimidazol-4-iloxi)-N-[[5-cloro-6-[[2(S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
N-[[5-cloro-6-[[2(S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
2-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]morfolino-4-carboxilato de metilo;
35 2-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolino-4-carboxamida;
2-[[4-(4-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolino-4-carboxamida;
N-[[5-cloro-6-[[trans-4-etil-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;
40 N-[[5-cloro-6-[[cis-4-etil-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-cloro-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;
45 5-cloro-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;
N-[[5-cloro-6-[[cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
50 N-[[5-cloro-6-[[trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
2-(1H-benzotriazol-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;
2-(1H-benzotriazol-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;
55 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida;
N-[[3-cloro-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
N-[[5-cloro-6-[[cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
60 2-(1H-benzotriazol-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;
N-[[5-cloro-6-[[1(R,2R,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2,2,1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;

N-([5-cloro-6-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-([5-cloro-6-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 5 2-(1H-benzotriazol-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)sulfonil]benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-([tetrahydro-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)-N-([4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]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-([4-([cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2S]-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 15 N-([5-cloro-6-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2S]-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 20 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2S]-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 N-([5-cloro-6-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-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-([4-([cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-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-([4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]-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-([3-ciano-4-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)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-indazol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-(2-oxaespiro[3.5]non-7-ilmetoxi)fenil)sulfonil]benzamida;
 30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-([5-cloro-6-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida;
 35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-([5-cloro-6-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-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)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-([3-nitro-4-([2S]-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)fenil)sulfonil]benzamida;
 40 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([2S]-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino)fenil)sulfonil]benzamida;
 N-([5-cloro-6-([trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil]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 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-ciano-4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]fenil)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-ciano-6-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]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)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-([5-nitro-6-([tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino)piridin-3-il)sulfonil]benzamida;
 50 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-N-([5-cloro-6-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida;
 N-([3-cloro-4-([cis-4-ciano-1-fluorociclohexil]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;
 55 N-([3-cloro-4-([trans-4-ciano-1-fluorociclohexil]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-([cis-4-ciano-1-fluorociclohexil]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-il)benzamida;
 N-([5-cloro-6-([trans-4-ciano-1-fluorociclohexil]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-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]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;
 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;

N-([5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-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-[[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-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-([6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-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-([6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil] sulfonil] benzamida; y
 N-(4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)-4-cianopiperidino-1-carboxamida.

Otra realización se refiere a una composición para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son útiles en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son útiles en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método la administración al paciente de cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Descripción detallada de la invención

Los radicales variables en la presente memoria están representados por identificadores (letras mayúsculas superíndices numérico y/o alfabéticos) y que pueden ser expresados específicamente.

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

También se pretende que se entienda que una realización específica de un radical variable de la presente memoria puede ser la misma o diferente, a otra realización específica que tiene el mismo identificador.

El término " grupo protector NH ", según se utiliza en la presente memoria, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencilo-oxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuril-oxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofeniltio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, y trifenilsililo.

El término "grupo protector C(O)OH", según se utiliza en la presente memoria, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo,

para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, parametanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirano 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiometilo, 2-metiltioetilo, feniltiometilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmtoxifenilsililo.

El término "grupo protector OH o SH\$", según se utiliza en la presente memoria, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2, 2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmtoxifenilsililo.

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 en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según lo determinado por las Reglas de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir en forma de una mezcla de isómeros "Z" y "E". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como configuración cis o trans. Además, la invención contempla los diversos isómeros y mezclas de los mismos resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un sistema de anillo de adamantano. Dos sustituyentes alrededor de un solo anillo dentro de un sistema de anillo de adamantano se denominan en configuración Z o E relativa. Para los ejemplos, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel y S. H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York, Nueva York: 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" se definen como en IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en la cantidad más alta, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85% -90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95% -99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente 99%. De acuerdo con ello, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Compuestos enriquecidos en isótopos o marcados

Los compuestos de la invención pueden existir en una forma marcada con o enriquecida en isótopos que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrados más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , e ^{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 marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos generales bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente mediante la realización de los procedimientos descritos en los Ejemplos descritos en la presente memoria y en los Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se pueden intercambiar hidrógeno por deuterio

por la acción de un ácido deutérico tal como D_2SO_4/D_2O . Además de lo anterior, se describen procedimientos, e intermedios pertinentes, 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); publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los Estados Unidos Núms. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Publicaciones de las Solicitudes de Patente de Estados Unidos Núm. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

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

Además, se pueden utilizar fármacos que contienen isótopos no radiactivos, tales como fármacos deuterados denominados "fármacos pesados", 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 cantidades 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% en moles. Se ha llevado a cabo la sustitución de hasta aproximadamente 15% de átomos normales por un isótopo pesado y se ha mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con efectos adversos mínimos observados (Czajka D M y Inkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Se encontró que la sustitución aguda de tanto como 15% -23% en los fluidos humanos por deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry and Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. págs.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

El marcaje con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas tales como el pKa y la solubilidad en lípidos. 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 marcada con isótopo estable son diferentes de las 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 al isótopo pesado y a 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 de transformación metabólica o enzimática ralentizará dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia en relación con el compuesto no isotópico.

Composiciones farmacéuticas, terapias combinadas, métodos de tratamiento y administración

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

Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento del cáncer en un mamífero que comprenden la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención también son útiles en métodos de tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias en un mamífero que comprenden la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

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

Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento de la enfermedad en un paciente durante la cual se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Otra realización más se refiere a composiciones para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de

esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

5 Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen
10 den las células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

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

20 Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento de enfermedades en un paciente en las que se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

25 Otra realización más se refiere a composiciones para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células
30 pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

35 Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un
40 agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

45 Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales de adición de ácido, sales de adición de base o iones híbridos. 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 aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, se contempla que las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-
50 toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos y profármacos de los mismos están incluidos en esta invención. Las sales de adición alcalinas de los compuestos son los derivados de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio.

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

60 Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención dependen del receptor del tratamiento, el trastorno a tratar 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 de si administra simultáneamente con otro fármaco. La cantidad de un compuesto de esta invención utilizada para elaborar una composición que se va a administrar diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso. Las composiciones de dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los compuestos de la invención se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales o aditivos de encapsulación, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes de esterilización, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención que se va a administrar 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 semilla de algodón, cross-povidona, 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, carboximetil celulosa sódica, sales fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se va a administrar oftálmicamente o por vía oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se va a administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se va a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro sódico USP o isotónica, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se va a administrar por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles cuando se utilicen con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora quinasa, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía del receptor de muerte, inhibidores de quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (Captador Biespecífico de células T), productos conjugados de fármaco-anticuerpo, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogen viral 2 de la leucemia eritroblástica (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de proteínas de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de quinesina, inhibidores de JAK2, diana de mamíferos de inhibidores de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasa regulados por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de quinasa de tipo polo (PLK), inhibidores de fosfoinositido-3-quinasa (PI3K), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasa del receptor, alcaloides de plantas retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares, y combinados con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen las células T a atacar a las células cancerosas mediante la unión simultánea de las dos células. La célula T ataca a continuación a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante la exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por la perforina como por la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría aumentar los efectos citotóxicos provocados por las células 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).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no suprimen la actividad celular, sino más bien confieren mayor estabilidad y/o aumentan la potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietoxilribonucleótidos, combinaciones de los mismos y

similares. Los ARNip pueden tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, protuberancias, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar un silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ADNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra efectora y/o antisentido, así como puede estar presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 mejoran la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en múltiples líneas de células tumorales (Tse et. al., *Cancel Research* 2008, 68 (9), 3421 y referencias de la misma).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñados para que tengan tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVD pueden ser monoespecíficos (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecífico (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión con DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se conocen como Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al 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 que participan en la unión al antígeno por parte del sitio de unión a antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión de DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o C-met y EGFR o ErbB3 y EGFR.

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

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

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA[®] (pemetrexed disódico, 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), encitabina, etinilcitudina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN[®] (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapine, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloquina y similares.

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

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-) gossipol), GENASENSE[®] (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido que se dirige a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclast) y similares.

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

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

- Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA[®] (etoricoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX[®] (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoiifenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (Rofecoxib) y similares.
- 5 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna EGF, 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.
- 10 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.
- 15 Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- 20 Los inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- 25 Los productos conjugados de fármacos de anticuerpos incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN -75 y similares.
- Los activadores de la ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores TRAIL o de muerte (p. ej., DR4 y DR5), tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO -1762 y trastuzumab.
- 30 Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- 35 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 y similares.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- 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.
- 40 Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC[®] (salsalato), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (ketoprofeno), RELAFEN[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam), ibuprofeno crema, ALEVE[®] (naproxeno) y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenaco), INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindaco), TOLECTIN[®] (tolmetina), LODINE[®] (etodolaco), TORADOL[®] (ketorolaco), DAYPRO[®] (oxaprozina) y similares.
- 45 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- 50 Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN[®] (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN[®] (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- Los inhibidores de quinasa de tipo polo incluyen BI-2536 y similares.
- 55 Los inhibidores de fosfoinositida-3-quinasa (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.
- 60 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474), 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.

5 Los antibióticos incluyen los antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposomal), elsamitricina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptozocina, VALSTAR[®] (valrubicina), zinostatina y similares.

10 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecano, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecano, edotecarina, en ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxycamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.

15 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 para CD20 tipos I y II y similares.

20 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 sevelamer), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona),
25 NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostane, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de histrelina), VETORYL[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

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

35 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 de plantas incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

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

40 Los ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que aumentan 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
45 agentes incluyen ALFAFERONE[®], (IFN- α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocitos citotóxicos 4), descarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinan, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYTOLARG[™] (gemtuzumab ozogamicina),
50 NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pentumomab (Y-muHMF1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargramostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS[®] (Bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZINA[®] (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleucina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), ZEVALIN[®] (90Y-ibritumomab tiuxetan) y similares.

55 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa o las respuestas biológicas de los organismos vivos, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido haciendo que tengan actividad anti-tumoral e incluyen krestina, lentinan, sizofiran, picibanil PF-3512676 (CpG 8954), ubenimex y similares.

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

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

Los agentes antimetabólicos incluyen batambulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881),

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

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

5 Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen radioterapia externa, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada y similar.

10 Además, los compuestos de la invención se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (Vacuna 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), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (Vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMICINA® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB (389) EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de la difteria fusionados mediante un conector de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxina diftérica), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINA® (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951 f (exatecán mesilato), enzastaurina, EPO906 (epotilona B), GARDASIL® (vacuna recombinante del virus del papiloma humano tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada con gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, 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 con vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco de células 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 fase de investigación), pegaspargasa, PEG interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (estaurosporas de Streptomyces), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERTOPE® (STn-KLH), timitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor necrosis tumoral α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentan), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (Trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucraina (derivado de alcaloides de la planta Celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (motexafin gadolinio), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zoledrónico), zorubicina y similares.

Datos

45 La determinación de la utilidad de los compuestos de la invención como aglutinantes a, e inhibidores de, las proteínas anti-apoptótica de Bcl-2 y Bcl-XL se ha realizado mediante Análisis de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió de Invitrogen (Núm. de catálogo PV4216).

Síntesis de sondas

55 Se utilizaron todos los reactivos tal como se obtienen del proveedor a menos que se especifique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos que incluyen diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartucho de aminoácidos pre cargados con 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) (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 péptidos (resina Fmoc-Rink amida MBHA) y Fmoc-Lys(MTT)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. EL éster succinimidílico de 6-carboxifluoresceína (6-FAM-NHS) se obtuvo de Anaspec. Se obtuvo ácido trifluoroacético (TFA) a partir de Oakwood Products, West Columbia, SC. El tioanisol, el fenol, el triisopropilsilano (TIS), el 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (DODT) y el isopropanol se obtuvieron de

Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas de ionización/desorción por láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas por electropulverización (ESI-MS) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en el modo de iones tanto positivos como negativos.

5

Procedimiento general para la Síntesis de Péptidos en Fase Sólida (SPPS)

Los péptidos se sintetizaron en una resina/recipiente Wang precargada con, a lo sumo, 250 μ moles en un sintetizador de péptidos ABI 433A utilizando ciclos de acoplamiento Fastmoc™ a una escala de 250 μ moles. Los cartuchos precargados que contenían 1 mmol de aminoácidos Fmoc convencionales, a excepción de la posición de anclaje del fluoróforo, en la que se colocó 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH en el cartucho, se utilizaron con seguimiento de la retroalimentación de la conductividad. La acetilación N-terminal se llevó a cabo mediante el uso de 1 mmol de ácido acético en un cartucho en condiciones de acoplamiento convencionales.

15 *Eliminación de 4-metiltrilito (Mtt) de la lisina*

La resina del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmeda. Se hicieron fluir 150 ml de diclorometano:triospropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 a través del lecho de resina durante 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo oscuro y luego se desvaneció a amarillo pálido. Se hicieron fluir 100 ml de DMF a través del lecho a lo largo de más de 15 minutos. Después, la resina se lavó tres veces con DMF y se filtró. Los ensayos con ninhidrina mostraron una fuerte señal de amina primaria.

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

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

30 *Procedimiento general para la escisión y desprotección del péptido unido a la resina*

Los péptidos se escindieron de la resina por 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 resina). La resina se separó por filtración y se enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los productos filtrados, y el producto se precipitó 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 proporcionar el péptido en bruto.

35 *Procedimiento general para la purificación de péptidos*

40 Los péptidos brutos se purificaron en un sistema de HPLC preparativa Gilson que se ejecutaba con soporte lógico de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contenía dos segmentos de 25 x 100 mm cargados con partículas de 15 μ m Delta-Pak™ C18 con un tamaño de poro de 100 Å y se hicieron eluir con uno de los métodos de gradiente enumerados a continuación. Se purificaron de uno a dos mililitros de solución de péptido en bruto (10 mg/ml en DMSO/agua al 90%) por inyección. Los picos que contenían el producto o los productos de cada ronda se agruparon y se liofilizaron. Todas las rondas preparativas se realizaron a 20 mL/min con eluyentes como tampón A: TFA en agua al 0,1% y tampón B: acetonitrilo.

45 *Procedimiento general para la HPLC analítica*

50 La HPLC analítica se realizó en un sistema en un sistema Hewlett-Packard serie 1200 con un detector de red de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A ejecutando el soporte lógico HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC de 4,6 x 250 mm cargada con partículas ODS-AQ de 5 micras con un tamaño de poro de 120 Å, y se hizo eluir con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después de preequilibrar las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: TFA en agua al 0,1% y tampón B: acetonitrilo. La velocidad de flujo para todos los gradientes fue de 1 ml/min.

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

60 La resina Fmoc-Rink amida MBHA se extendió utilizando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido unido a la resina protegido (1,020 g). Se eliminó el grupo Mtt, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y se desprotegió como se ha descrito anteriormente en este documento para proporcionar el producto bruto en forma de un sólido de color naranja (0,37 g). Este producto se purificó por RP-HPLC. Las fracciones en todo el pico principal se sometieron a ensayo mediante análisis RP-HPLC, 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-MS

$m/z = 2137,1 ((M + H)^+)$.

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

5 El péptido protegido se ensambló sobre 0,25 mmol de resina Fmoc-Rink amida MBHA (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automatizado Applied Biosystems 433A ejecutando ciclos de acoplamiento Fastmoc™ utilizando cartuchos de aminoácido de 1 mmol previamente cargados, a excepción de la lisina marcada con fluoresceína (6-FAM), donde se pesó en el cartucho 1 mmol de Fmoc-Lys (4-metiltrilito). 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 llevó a cabo con una solución de DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) fluyó a través de la resina durante 15 minutos, seguido de inactivación con un flujo de dimetilformamida. La 6-carboxifluoresceína-NHS de un solo isómero se hizo reaccionar con la cadena lateral de la lisina en DIEA en DMF al 1% y se confirmó que se había completado por medio de ensayos con ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas laterales se desprotegeron por tratamiento con TFA:agua:fenol:tioanisol:trisisopropilsilano:3,6-dioxo-1,8-octanodiol 80:5:5:5:2,5:2,5 (v/v/v/v/v/v), y el péptido bruto se recuperó por precipitación con éter dietílico. El péptido bruto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa y su pureza e identidad se confirmaron por cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa analítica y espectrometría de masas mediante desorción láser asistida por matriz ($m/z = 2137,1 ((M + H)^+)$).

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

Los compuestos representativos se diluyeron seriadamente en dimetilsulfóxido (DMSO) partiendo de 50 μM (2 x concentración de partida; DMSO al 10%) y se transfirieron 10 μL a una placa de 384 pocillos. A continuación, se añadieron 10 μL de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada pocillo a las concentraciones finales enumeradas en la Tabla 1.

TABLA 1. Proteína, Sonda y Anticuerpo utilizados para análisis 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

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

Las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos de los ejemplos y ABT-737, y la razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X_L:K_i Bcl-2) 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 de enzima-inhibidor o un complejo de proteína/molécula pequeña, en donde la molécula pequeña está inhibiendo la unión de una proteína a otra proteína o péptido. Se pretende que cuando la K_i para un compuesto se representa como ">" (mayor que) un cierto valor numérico, signifique que el valor de afinidad de unión (p. ej., para Bcl-X_L es mayor que los límites de detección del análisis utilizado. Cuando la razón de selectividad de unión para un compuesto se representa como ">" (mayor que) un cierto valor numérico, se pretende significar que la selectividad de un compuesto particular para Bcl-2 sobre Bcl-X_L es al menos tan grande como el número indicado. Se pretende que cuando la K_i para un compuesto se representa como "<" (menor que) un cierto valor numérico, signifique que el valor de afinidad de unión (por ejemplo, para Bcl-2) es menor que el límite de detección del análisis utilizado. Las constantes de inhibición se determinaron utilizando la ecuación de Wang (Wang

ES 2 609 607 T3

Z-X., An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360: 111-4).

De los compuestos de la Tabla 2, los compuestos de los Ejemplos 482-488, 490-494, 496-536 y 538-558 son compuestos de la invención.

TABLA 2. Afinidad de Unión TR-FRET

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl- X_L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl- X_L / K_i 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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K _i Bcl-2, (μM)	K _i Bcl-X _L (μM)	Razón de selectividad de unión (K _i Bcl-X _L / K _i Bcl-2)
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
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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
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
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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
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
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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
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 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i 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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
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
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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
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	nd
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	nd
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

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
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
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	320,2
393	0,000083	0,0921	1109,6
394	0,002507	> 660	>263262,9
395	0,000798	0,018843	23,6
396	0,11567	> 660	>5705,9
397	0,022972	> 660	>28730,6
398	0,001233	0,083449	67,7
399	0,002923	> 660	> 225764,5
400	<0,00001	0,036438	>3643,8
401	<0,00001	0,001621	>162,1
402	0,00003	0,004152	137,4
403	0,000003	0,024340	8250,6
404	0,000012	0,030268	2423,5
405	0,000040	0,055325	1394,8
406	0,000035	0,044553	1263,8
407	0,000015	0,074556	4930,6
408	0,000002	0,028131	13701,7
409	<0,000010	0,017485	1748,5
410	0,000055	0,101630	1838,6
411	0,000003	0,007453	2352,3
412	0,000021	0,135210	6545,5
413	0,000120	0,096802	803,8
414	0,000007	0,095640	13930,5
415	0,000002	0,026900	17326,9
416	0,000023	0,059112	2569,0
417	0,000046	0,003986	87,1
418	0,000004	0,001566	404,7
419	0,000197	0,211240	1070,8

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
420	0,000063	0,072108	1153,3
421	0,000026	0,054039	2089,5
422	0,000071	0,289500	4073,4
423	<0,000010	0,007566	756,6
424	<0,000010	0,007825	782,5
425	0,000003	0,003995	1282,2
426	0,000007	0,004311	604,2
427	0,000002	0,085636	34408,6
428	0,000003	0,015643	5832,2
429	<0,000010	0,001407	140,7
430	<0,000010	0,000998	99,8
431	<0,000010	0,006774	677,4
432	0,000023	0,009298	408,8
433	<0,000010	0,002286	228,55
434	0,000052	0,075474	1459,4
435	0,000017	0,032896	1935,1
436	0,000011	0,006500	590,9
437	<0,000010	0,000514	51,4
438	<0,000010	0,000345	34,5
439	<0,000010	0,014968	1496,8
440	<0,000010	0,045491	4549,1
441	<0,000010	0,024219	2421,9
442	<0,000010	0,033589	3358,9
443	<0,000010	0,019357	1935,7
444	0,000112	0,081494	727,6
445	0,000028	0,013557	484,2
446	0,000038	0,019318	508,4
447	0,000028	0,065838	2373,1
448	0,000005	0,014610	3119,3
449	0,000240	0,017841	74,4
450	0,000299	0,032065	107,3
451	<0,000010	0,003599	359,9
452	<0,000010	0,006004	600,4
453	<0,000010	0,003630	363,0
454	0,000026	0,018906	735,2
455	0,000004	0,000619	139,4
456	<0,000010	0,000540	54,0
457	0,000045	0,330930	7413,6

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K _i Bcl-2, (μM)	K _i Bcl-X _L (μM)	Razón de selectividad de unión (K _i Bcl-X _L / K _i Bcl-2)
458	<0,000010	0,002372	237,2
459	<0,000010	0,005416	541,6
460	0,000049	0,028982	586,5
461	0,000093	0,003650	39,4
462	0,000026	0,018425	710,8
463	0,000007	0,043884	6042,9
464	0,000081	0,521110	6431,8
465	0,000025	0,037216	1472,4
467	0,000080	0,13291	1653,0
473	0,079276	0,19124	2,4
474	0,0081	nd	nd
475	nd	nd	nd
476	nd	nd	nd
477	0,0085	nd	nd
478	nd	nd	nd
479	nd	nd	nd
480	nd	nd	nd
481	nd	nd	nd
482	0,000064	0,349890	5442,9
483	<0,000010	0,005630	>563,0
484	<0,000010	0,034339	>3433,9
485	0,000167	0,054207	324,0
486	0,000328	0,025460	77,6
487	0,000033	0,075419	2287,2
488	<0,000010	0,023459	>2345,9
490	0,001144	0,106070	92,7
491	0,000017	0,077183	4600,5
492	<0,000010	0,045096	>4509,6
493	<0,000010	0,041883	>4188,3
494	<0,000010	0,015566	>1556,6
496	0,000078	0,043348	558,9
497	0,000082	0,124230	1517,4
498	<0,000010	0,124910	>12491,0
499	<0,000010	0,104150	>10415,0
500	<0,000010	0,147340	>14734,0
501	0,000027	0,162530	6025,7
502	0,000025	0,144860	5754,1
503	0,000062	0,146640	2356,5

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K_i Bcl-2, (μ M)	K_i Bcl-X _L (μ M)	Razón de selectividad de unión (K_i Bcl-X _L / K_i Bcl-2)
504	<0,000010	0,005499	>549,9
505	<0,000010	0,004861	>486,1
506	<0,000010	0,004457	>445,7
507	<0,000010	0,033347	>3334,7
508	<0,000010	0,043152	>4315,2
509	0,006300	0,229180	36,4
510	0,000674	0,173870	257,8
511	<0,000010	0,021592	>2159,2
512	<0,000010	0,017338	>1733,8
513	<0,000010	0,006462	>646,2
514	<0,000010	0,010413	>1041,3
515	<0,000010	0,139940	>13994,0
516	<0,000010	0,004823	>482,3
517	<0,000010	0,006077	>607,7
518	<0,000010	0,002546	>254,6
519	0,000012	0,310940	25935,4
520	<0,000010	0,015378	>1537,8
521	<0,000010	0,004669	>466,9
522	<0,000010	0,002079	>207,9
523	<0,000010	0,049444	>4944,4
524	<0,000010	0,022184	>2218,4
525	<0,000010	0,018984	>1898,4
526	<0,000010	0,004679	>467,9
527	<0,000010	0,004219	>421,9
528	<0,000010	0,003669	>366,9
529	<0,000010	0,008284	>828,4
530	<0,000010	0,076660	>7666,0
531	<0,000010	0,012578	>1257,8
532	<0,000010	0,009812	>981,2
533	<0,000010	0,010443	>1044,3
534	<0,000010	0,046039	>4603,9
535	<0,000010	0,002505	>250,5
536	0,000025	0,022152	886,1
538	<0,000010	0,008001	>800,1
539	<0,000010	0,040843	>4084,3
540	<0,000010	0,001247	>124,7
541	<0,000010	0,001382	>138,2
542	0,000023	0,124230	5359,8

ES 2 609 607 T3

Ejemplo	K _i Bcl-2, (μM)	K _i Bcl-X _L (μM)	Razón de selectividad de unión (K _i Bcl-X _L / K _i Bcl-2)
543	<0,000010	0,150470	>15047,0
544	<0,000010	0,067003	>6700,3
545	<0,000010	0,003566	>356,6
546	<0,000010	0,006699	>669,9
547	0,000015	0,062949	4287,5
548	0,000014	0,028544	2111,7
549	<0,000010	0,014820	>1482,0
550	0,000016	0,027218	1738,4
551	<0,000010	0,016246	>1624,6
552	<0,000010	0,010447	>1044,7
553	<0,000010	0,013383	>1338,3
554	0,000034	0,057243	1674,6
555	<0,000010	0,006298	>629,8
556	0,000034	0,091831	2730,2
557	0,000069	0,013166	189,8
538	0,000064	0,349890	5442,9
539	<0,000010	0,005630	>563,0
540	<0,000010	0,034339	>3433,9
541	0,000167	0,054207	324,0
542	0,000328	0,025460	77,6
543	0,000033	0,075419	2287,2
544	<0,000010	0,023459	>2345,9
545	0,0001749	0,13811	789,7
546	0,001144	0,106070	92,7
547	0,000017	0,077183	4600,5
548	<0,000010	0,045096	>4509,6
549	<0,000010	0,041883	>4188,3
550	<0,000010	0,015566	>1556,6
551	0,000078	0,043348	558,9
552	0,000082	0,124230	1517,4
553	<0,000010	0,124910	>12491,0
554	<0,000010	0,104150	>10415,0
555	<0,000010	0,147340	>14734,0
556	0,000027	0,162530	6025,7
557	0,000025	0,144860	5754,1
558	nd	nd	nd
nd = no determinado			

La TABLA 2 muestra la utilidad de los compuestos de los ejemplos para inhibir funcionalmente la proteína anti-apoptótica Bcl-2. También muestra sorprendentemente que estos compuestos tienen comparativamente menos afinidad para la proteína anti-apoptótica Bcl-xL, que a su vez da lugar a razones de selectividad de unión elevadas (K_i Bcl-xL/ K_i Bcl-2) que oscila de >2 a >250.000 . Esta selectividad para la proteína Bcl-2 es considerablemente mayor que la de los compuestos previamente descritos en los documentos PCT US 2004/36770 y PCT US 2004/037911, como se ilustra por ABT-737 en la Tabla 2.

Para algunos compuestos (p. ej., 192 y 193), el análisis no detectó ninguna actividad frente a ninguno de Bcl-2 o Bcl-XL en las condiciones indicadas anteriormente en la descripción experimental para el análisis FRET. Como apreciarán los expertos en la técnica, los límites superior e inferior de detección en un análisis están influenciados por las condiciones de análisis, y para el análisis 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 análisis utilizado, se puede afirmar que su afinidad por Bcl-2 y Bcl-XL es menor que el límite superior de detección de los análisis. Sin embargo, aún pueden tener afinidad por una o las dos proteínas, y los autores de la presente invención también esperan que tengan selectividad para Bcl-2.

Análisis de viabilidad celular de plaquetas

Se incubó plasma rico en plaquetas (PRP) (preparado en la empresa de acuerdo con técnicas convencionales) con ABT-737 (4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenil)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 luego se dejó que se equilibraran 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 CE_{50} son las concentraciones de compuesto necesarias para una inhibición de 50% de la viabilidad celular.

Análisis de viabilidad celular FL5.12/Bcl-2

FL5.12 es una línea celular murina prolinfocítica dependiente de IL-3 que sufre apoptosis tras la retirada de IL-3 como resultado de la regulación al alza de las proteínas Bcl-2 pro-apoptóticas, tales como Bim y Puma. La expresión en exceso estable de la proteína Bcl-2 anti-apoptótica (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 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 Bcl-2 anti-apoptóticas.

Se cultivaron FL5.12/Bcl-2 de tipo salvaje que expresaban en exceso transfectantes estables en RPMI-1640 con un suplemento de L-glutamina 2 mM, FBS al 10%, piruvato sódico 1 mM, HEPES 2 mM, penicilina/estreptomina al 1% (Invitrogen), β -ME 57 μ M, y medio acondicionado WEHI-3B al 10% (fuente de IL-3) y se mantuvieron a 37°C, que contenía CO_2 al 5%. Se lavaron 1×10^6 células/ml se lavaron 1 x PBS y se resuspendieron en medio sin suplemento con WEHI-3B al 10% durante 48 h antes de los análisis de citotoxicidad. Las células se trataron a continuación durante 24 horas adicionales en presencia de diversas concentraciones de los compuestos indicados. La viabilidad celular se evaluó mediante el análisis CellTiter Glo (Promega Corp.) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

El análisis de datos se realizó utilizando GraphPad Prism 4.0 y los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación. Los ejemplos enumerados en la Tabla 3 no son ejemplos de la invención.

TABLA 3. Actividad celular

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE_{50} (μ M)	CE_{50} (μ M)	(CE_{50} plaquetas / CE_{50} 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

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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
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

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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
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

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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
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

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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
324	0,13417	nd	nd
325	0,25639	nd	nd
326	0,03509	nd	nd
327	0,00657	nd	nd

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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

ES 2 609 607 T3

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (µM)	CE ₅₀ (µM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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
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

	FL5.12/Bcl-2	Plaquetas caninas	Razón de selectividad
	CE ₅₀ (μM)	CE ₅₀ (μM)	(CE ₅₀ plaquetas /CE ₅₀ FL5.12/Bcl-2)
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
474	0,0934	nd	nd
475	0,223	nd	nd
477	>1,67	nd	nd
478	>5,0	nd	nd
nd = no determinado			

La Tabla 3 muestra la utilidad de los compuestos de los ejemplos para inhibir funcionalmente la proteína Bcl-2 anti-apoptótica en un contexto celular. FL5.12 es una línea celular murina prolinfocítica dependiente de IL-3 que sufre apoptosis tras la retirada de IL-3 como resultado de la regulación al alza de las proteínas de la familia Bcl-2 pro-apoptóticas tales como Bim y Puma. La expresión en exceso de la proteína Bcl-2 anti-apoptótica estable (FL5.12/Bcl-2) protege frente a 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 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 Bcl-2 anti-apoptóticas. Los compuestos de Fórmula I son muy eficaces para destruir células FL5.12/Bcl-2 tras la retirada de IL-3 retirada como se demuestra por los bajos valores de CE₅₀.

Los compuestos de esta invención se unen a proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas con una alta afinidad e inhiben potentemente la función de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas en un contexto celular y por lo tanto se espera que tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan la proteína Bcl-2 anti-apoptótica.

Se ha descrito en otra parte que la proteína Bcl-xL anti-apoptótica (Cell March 23, 2007, 128, 1173-1176.) es el principal regulador de la supervivencia de las plaquetas circulantes en animales. Las mutaciones genéticas en la proteína Bcl-xL que disminuyen la estabilidad y la vida media de la proteína Bcl-xL causan una disminución en la supervivencia y el tiempo de vida de las plaquetas en ratones portadores de estas mutaciones. Un inhibidor farmacológico potente de Bcl-xL, ABT-737, causa una disminución rápida, dependiente de la concentración en las plaquetas circulantes después de la inyección en ratones C57BL/6 o en perros beagle (Cell March 23, 2007, 128, 1173-1176; Cell Death Differ. Mayo 2007; 14(5), 943-51). Por lo tanto, sin estar limitado por la teoría, se puede esperar que los compuestos de esta invención que tienen una afinidad reducida por Bcl-xL muestren niveles más bajos de apoptosis de plaquetas que los compuestos referidos anteriormente con mayor afinidad por Bcl-xL.

El efecto de los compuestos sobre la supervivencia de las plaquetas puede ser directamente evaluado 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 los ejemplos tienen significativamente menos o ningún efecto sobre la viabilidad de las plaquetas caninas aisladas ex vivo (valores de CE₅₀ más elevados) en comparación con los compuestos descritos anteriormente en los documentos PCT US 2004/36770, PCT US 2004/367911 y PCT US 2004/037911, como se ilustra para ABT-737. Además, la razón de selectividad funcional (CE₅₀ de plaquetas caninas: CE₅₀ de FL5.12/Bcl-2) para los compuestos de los ejemplos varía de 32 a 4849, que es significativamente mayor que la de los compuestos descritos anteriormente en los documentos PCT US 2004/36770 y PCT US 2004/037911, como se ilustra para ABT-737.

Debido a que los compuestos de la invención se unen a la proteína Bcl-2 anti-apoptótica con una unión comparativamente menor a la proteína Bcl-X_L anti-apoptótica, los compuestos tendrían utilidad como medicamentos para el tratamiento del cáncer y enfermedades autoinmunitarias e inmunitarias con la reducción de los efectos secundarios de la trombocitopenia (es decir, economizarían plaquetas circulantes). La participación de Bcl-X_L en la

trombocitopenia se describe en Cell March 23, 2007, 128, 1173-1176. Como se describe en la presente memoria y en otros lugares, un potente inhibidor de Bcl-X_L, ABT-737, causa una disminución dependiente de la dosis en las plaquetas circulantes tras la inyección en ratones C57BL/6 o en perros (Cell Death Differ. Mayo 2007; 14 (5), 943-51). Los compuestos con una afinidad de Bcl-X_L reducida exhiben sustancialmente menos o ninguna disminución de las plaquetas circulantes. Por lo tanto, sin estar limitado por la teoría, se puede esperar que los compuestos de esta invención que tienen una afinidad por Bcl-X_L reducida muestren niveles más bajos de apoptosis de plaquetas que los compuestos referidos previamente con mayor afinidad por Bcl-X_L. Los datos de CE₅₀ de la TABLA 2 muestran los efectos de la administración de los compuestos de los ejemplos en comparación con ABT-737, sobre las plaquetas caninas.

La participación de la proteína Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de bazo, cáncer de próstata, y similares se describe en los documentos de titularidad compartida PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593 y PCT US 2004/037911, publicado como WO 2005/024636.

La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias 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 participación de la proteína Bcl-2 en la artritis se describe en el documento de titularidad compartida PCT/US2008/083478, publicado como WO 2009/064938.

La participación de la proteína Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos de titularidad compartida Núm. de Serie 11/941,196 (ahora Solicitud Publicada de los Estados Unidos 20080182845A1).

La expresión en exceso de la proteína Bcl-2 se correlaciona 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 tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunitario. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, tipos hematológicas y tumores sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma de epitelio, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiomas, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), linfangioendoteliosarcoma, 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 malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de células T periféricas, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo el cáncer de próstata insensible a hormonas (refractario)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, el carcinoma de glándula sudorípara, cáncer testicular (incluyendo el cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos de la invención inhiban el crecimiento de células que expresan la proteína Bcl-2 derivadas de un cáncer pediátrico o neoplasia maligna incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, teratoide atípica pediátrica/tumor rabdoide del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica

5 pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cáncer pediátrico de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor anaplásico difuso pediátrico de Wilm, tumor de Wilm pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátrico (tales como la leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres de células T pediátricos tales como linfoma y cáncer de piel y similares.

10 Los trastornos autoinmunitarios incluyen el síndrome de inmunodeficiencias adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo la osteoartritis, la artritis crónica juvenil, la artritis séptica, la artritis de Lyme, la artritis psoriásica y la artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia-adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos infecciosos o parasitarias agudos o crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, 15 mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por alcohol, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, espondilitis anquilosante asociada enfermedad pulmonar, degeneración de las células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípidos, reacciones de hipersensibilidad anti-receptores, 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 autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo-1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoides), hipoglucemia autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad de tiroides autoinmunitaria, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación al bypass cardiopulmonar, rechazo de 20 trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con la quimioterapia, clamidia, coleostasis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada con trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia variada común colorrectal (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada al tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica Coombs positiva, cardiopatía pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados con la terapia de citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia con dermatitis, 40 afecciones dermatológicas, dermatomiositis/polimiositis asociada a enfermedad pulmonar, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía dilatada congestiva, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la edad mediana, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos que bloquean la dopamina del SNC, receptores, sensibilidad a los fármacos, eczema, encefalomiелitis, endocarditis, endocrinopatía, 45 sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, fibrosis pulmonar, sepsis por hongos, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario con bocio (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad injerto contra anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas por microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Graves, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, 55 hemocromatosis, neoplasias malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos 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, Leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad de IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, dolor de cabeza por migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad mixta del tejido conectivo asociada a enfermedad pulmonar, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásica, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, 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 del trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por pneumocystis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post-bomba, síndrome post-cardiotomía MI, enfermedad pulmonar intersticial post-infecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecho regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome de sepsis, shock séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular esporádica de tipo I, deficiencia poliglandular esporádica de tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, 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 generalizado, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso generalizado, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de células T o FAB\$, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediadas por células de Tipo Th2 y de Tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 (hepatitis con anticuerpos anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía colítica ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda con vitiligo, infecciones virales y fúngicas, encefalitis/meningitis aséptica viral, 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 con Yersinia y Salmonella y similares.

Esquemas y Ejemplos experimentales

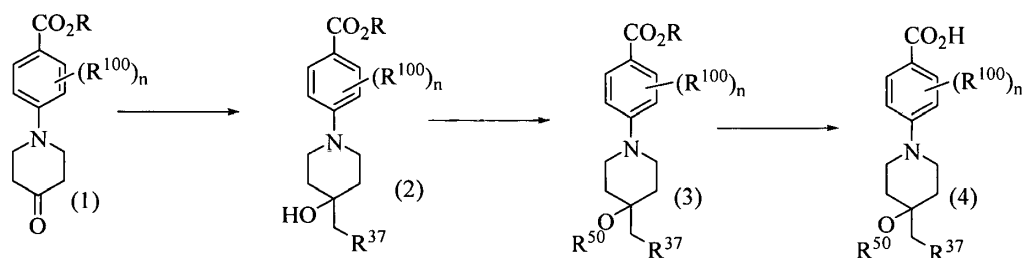
Los siguientes esquemas se presentan para proporcionar la que se cree que es la más útil y fácilmente comprensible descripción de los procedimientos y aspectos conceptuales de los procedimientos para preparar los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar por medio de procedimientos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en la presente memoria. Se pretende que se entienda que se puede variar el orden de las etapas en los procedimientos, que los reactivos, los disolventes y las condiciones de reacción se pueden sustituir por aquellas mencionadas específicamente, y que los radicales vulnerables se pueden proteger y desproteger, cuando sea necesario.

Los siguientes esquemas son aplicables para preparar los compuestos de la invención sólo en la medida que conduzcan a los compuestos de los Ejemplos 482-558.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; mezcla AD- β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3,3,1)nonano; Boc significa terc-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa 1,4-ftalazinodiil dietil éter de

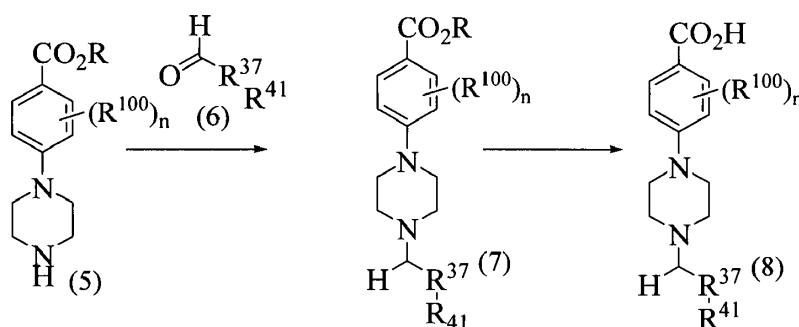
5 hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa DMSO; dppb significa 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; EDAC·HCl significa hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-chlorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

ESQUEMA 1



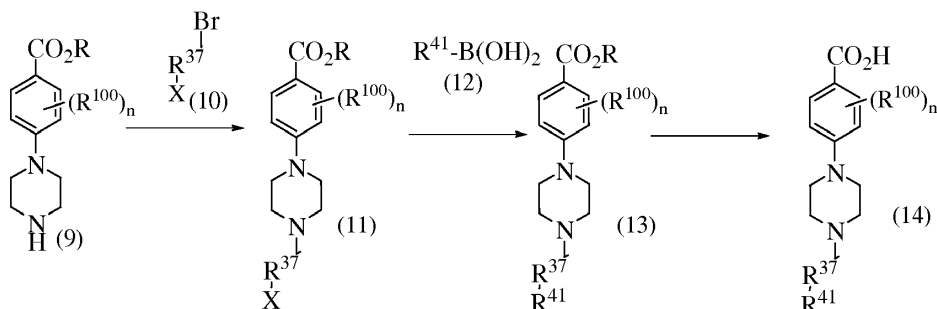
15 Los compuestos de Fórmula (4) se pueden preparar como se muestra en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I), que son representativos de los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos de Fórmula (1) en donde R es alquilo, R¹⁰⁰ se describe como para los sustituyentes en R²⁶, y n es 1, 2, o 3; se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (2) utilizando R³⁷CH²MgX¹, en donde X¹ es un haluro, en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, éter o tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (3) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (2) utilizando una base fuerte tal como NaH y R⁵⁰X², en donde X² es un haluro y R^{50a} se ha descrito en la presente memoria. Los compuestos de Fórmula (3), cuando se tratan con NaOH o LiOH acuosos, proporcionarán los compuestos de Fórmula (4).

ESQUEMA 2



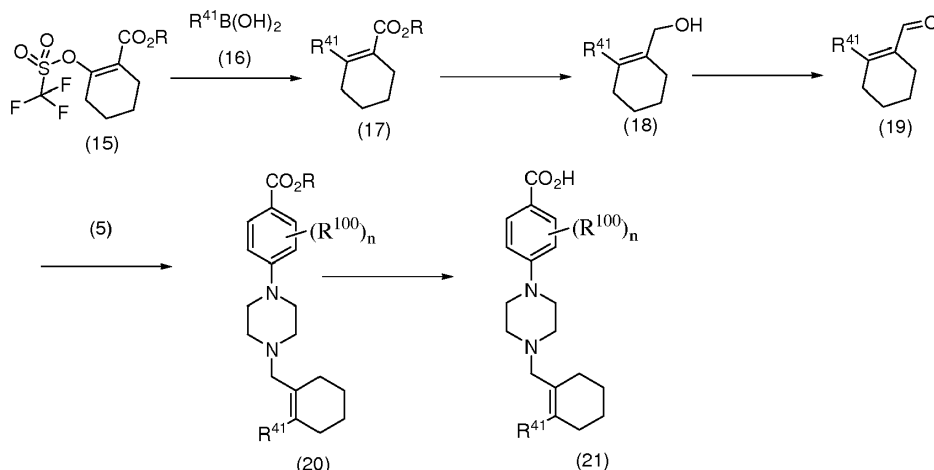
25 Como se muestra en el ESQUEMA 2, los compuestos de Fórmula (5) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (7). Los ejemplos de los agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro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

ESQUEMA 3



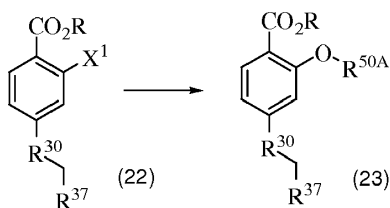
Los compuestos de Fórmula (9), cuando se hacen reaccionar con un compuesto a Fórmula (10) en donde X es un haluro o triflato, y una base proporcionarán a compuesto de Fórmula (11). Las bases útiles en la reacción incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares. Los compuestos de Fórmula (13), en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

ESQUEMA 4



Como se muestra en el ESQUEMA 4, compuestos de Fórmula (17) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (15) y los compuestos de Fórmula (16), en donde R es alquilo y R^{41} se ha descrito en la presente memoria, utilizando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (17) se pueden reducir a compuestos de Fórmula (18) utilizando 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) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (18) utilizando peryodinano de Dess-Martin o condiciones de oxidación de Swern conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (19) se pueden hacer reaccionar con un compuesto de Fórmula (5) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (20). Los ejemplos de los agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro soportado en polímero, y similares. La reacción se lleva a cabo 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) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (20) como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

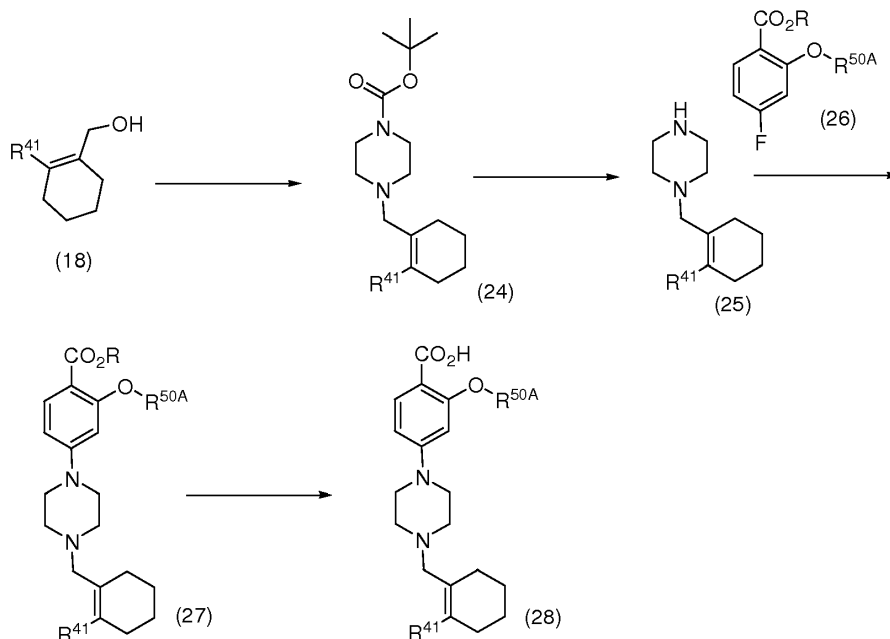
ESQUEMA 5



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

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

ESQUEMA 6

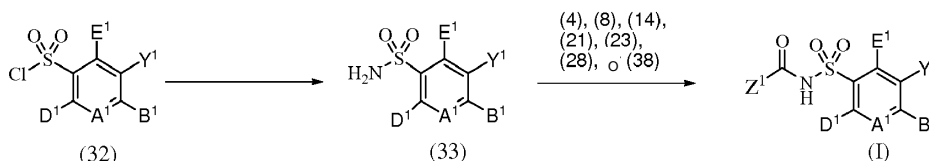


15 Los compuestos de Fórmula (18) se pueden hacer reaccionar con cloruro de mesilo y una base tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, seguido de N-t-butoxicarbonilpiperazina, para proporcionar los compuestos de Fórmula (24). Los compuestos de Fórmula (25) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula (24) con trietilsilano y ácido trifluoroacético. Los compuestos de Fórmula (25) se pueden hacer 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) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (27) como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

20

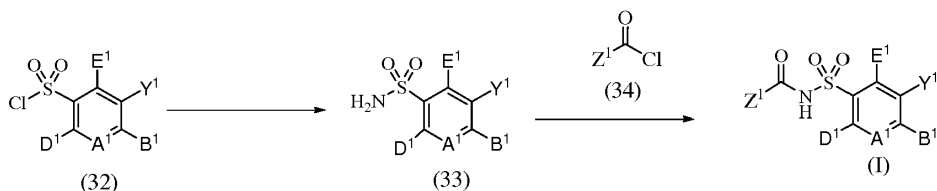
25

ESQUEMA 7



Como se muestra en el ESQUEMA 7, compuestos de Fórmula (32), que se pueden preparar como se describe en la presente memoria, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (33) haciendo reaccionar los primeros con amoníaco. Los compuestos de Fórmula (33) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y 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 los agentes de acoplamiento incluyen hidrocloruro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio. Los ejemplos de las primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de las mismas.

ESQUEMA 8

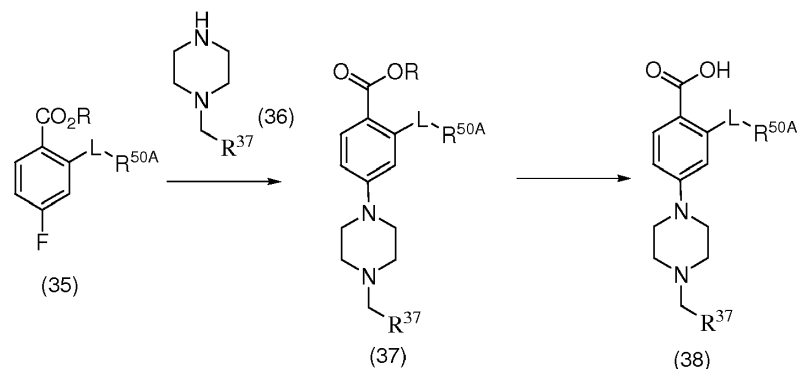


10

Los compuestos de Fórmula (33), preparados como se describe en el ESQUEMA 7, se pueden convertir también en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos de Fórmula (34) y una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen, pero sin limitarse a, hidruro de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de las mismas.

15

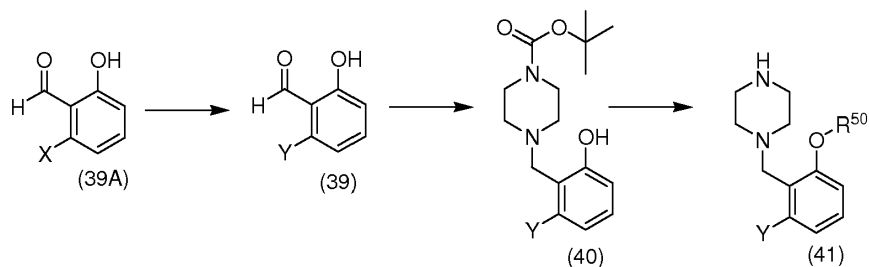
ESQUEMA 9



Como se muestra en el ESQUEMA 9, los compuestos de Fórmula (35), en donde L es un enlace, alquilo, O, S, S(O), S(O)₂, NH, etc., se pueden hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (36), para proporcionar los compuestos de Fórmula (37). La reacción se lleva a cabo 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 de potasio, carbonato de potasio, y similares. Los compuestos de Fórmula (38) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (37) como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

25

ESQUEMA 10

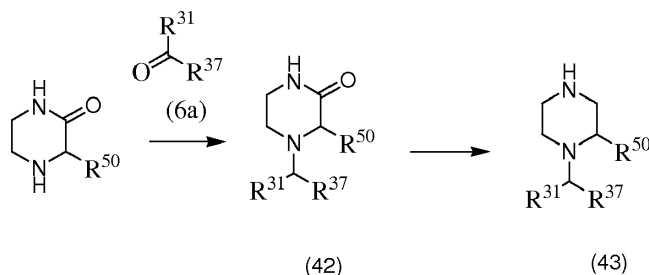


Los compuestos de Fórmula (39), en donde Y se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en R³⁷, se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (39A) en donde X es un haluro o triflato, e Y-B(OH)₂ utilizando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (39) se pueden hacer reaccionar con piperazino-1-carboxilato de terc-butilo y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar los compuestos de Fórmula

30

(40). La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como, pero sin limitarse a, cloruro de metileno. Los compuestos de Fórmula (41) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (40) haciendo reaccionar los últimos con $R^{50}X$, en donde X es un haluro, y NaH en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, y a continuación la sustancia resultante se puede tratar con trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano. Los compuestos de Fórmula (41) se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 9 en donde CH_2R^{37} es el mostrado en la Fórmula (41).

ESQUEMA 11



Como se muestra en el ESQUEMA 11, las piperazin-2-onas sustituidas en donde R^{50} es alquilo, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (6a) y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano para proporcionar los compuestos de Fórmula (42). Los compuestos de Fórmula (42) se pueden reducir un compuestos de Fórmula (43) utilizando 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) se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 9 en donde CH_2R^{37} es el mostrado en la Fórmula (43).

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la más útil y fácilmente comprensible descripción de los procedimientos y aspectos conceptuales de los procedimientos para preparar los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos ilustrados fueron nombrados utilizando ACD/ChemSketch Versión 5.06 (5 de junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch Versión 12.01 (13 de mayo de 2009), o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los intermedios se nombraron utilizando ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

De los siguientes ejemplos, los Ejemplos 482-558 se refieren a compuestos de la invención.

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)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 1A

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

El 4'-clorobifenil-2-carbaldehído (Ejemplo 27C) (4,1 g), piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (4,23 g), y triacetoxiborohidruro de sodio (5,61 g) en CH_2Cl_2 (60 mL) se combinaron agitando durante 24 horas. La reacción se sofocó con metanol y se vertió en éter. La solución se lavó con agua y salmuera, se concentró, y se cromatógrafió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-25%/hexanos.

Ejemplo 1B

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

El Ejemplo 1A (3,0 g) y trietilsilano (1 mL) se agitaron en CH_2Cl_2 (30 mL) y ácido trifluoroacético (30 mL) durante 2 horas, y la reacción se concentró, y a continuación se recogió en éter y se concentró de nuevo. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 1C

4-fluoro-2-fenoxibenzoato de metilo

El 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1 g), fenol (0,565 g), carbonato de cesio (1,96 g), complejo de triflato de cobre(I) y tolueno (0,087 g), y acetato de etilo (0,034 mL) en tolueno (12 mL) se agitó 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.

5 Ejemplo 1D

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

10 El Ejemplo 1C (630 mg), el 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

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

El Ejemplo 1D (600 mg) se agitó en 25 mL dioxano/NaOH 1 M 2:1 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.

20 Ejemplo 1F

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

25 4-Fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en tetrahidrofurano (30 mL) durante 24 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaH₂PO₄ y salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.

Ejemplo 1G

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

35 El Ejemplo 1E (90 mg), el Ejemplo 1F (45 mg), hidrocloreto 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 H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,55 (s ancho, 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 ancho, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,37 (s ancho, 2H), 3,15 (s ancho, 4H), 2,34 (s ancho, 4H), 1,91 (s ancho, 4H), 1,64 (d ancho, 2H), 1,29 (m, 3H).

40 Ejemplo 2

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

45 Ejemplo 2A

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

50 La 4-aminobencenosulfonamida (6,80 g), tetrahidropiran-4-carboxaldehído (4,96 g), y triacetoxiborohidruro de sodio (16,74 g) en tetrahidrofurano (300 mL) y ácido acético (15 mL) se agitaron 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 cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

Ejemplo 2B

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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 ancho, 4H), 2,96 (d, 2H), 2,32 (s ancho, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

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)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 3A

5

2-(benciloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El 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 3x solución de NaOH 1 M, y salmuera, a continuación se concentró para proporcionar el producto puro.

10

Ejemplo 3B

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

15

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 3A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 3C

20

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 3B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 3D

25

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)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 3C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,90 (s ancho, 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 ancho, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 8H), 2,34 (s ancho, 4H), 1,91 (s ancho, 2H), 1,64 (d ancho, 2H), 1,29 (m, 3H).

30

Ejemplo 4

35

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-(2-feniletoksi)benzamida

Ejemplo 4A

40

4-fluoro-2-fenetoxibenzoato de metilo

El 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,00 g) y alcohol fenético (0,64 mL) se añadieron a trifenilfosfina (1,54 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (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.

45

Ejemplo 4B

50

4-(4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-fenetoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 4A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 4C

55

ácido 4-(4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-fenetoxibenzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 4B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

60

Ejemplo 4D

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-(2-feniletoksi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 4C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,75 (s ancho, 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 ancho, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,25 (m, 8H), 3,13 (t, 2H), 2,36 (s ancho, 4H), 2,21 (s ancho, 2H), 1,62 (d ancho, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,17 (m, 1H).

5

Ejemplo 5

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

10

Ejemplo 5A

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

15 El ácido 5-fluoro-2-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,00 g), 2-(feniltio)isoindolino-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.

20 Ejemplo 5B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 5A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

25 Ejemplo 5C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 5B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

30

Ejemplo 5D

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

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 5C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,95 (s ancho, 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 ancho, 4H), 2,30 (s ancho, 4H), 1,64 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

40

Ejemplo 6

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

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 5C por el Ejemplo 1E y Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) 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 ancho, 4H), 2,25 (s ancho, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

50

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

55

Ejemplo 7A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 El compuesto del título por medio de la sustitución de 3-(N-morfolinil)-1-propilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 7B

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 5C por el Ejemplo 1E y Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,20 (s ancho, 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).

Ejemplo 8

10 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonyl)-2-(fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 8A

15 4-fluoro-2-(fenil)sulfonyl)benzoato de metilo

20 El Ejemplo 5A (0,30 g) y $KMnO_4$ (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 tapón de gel de sílice, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

Ejemplo 8B

25 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenil)sulfonyl)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 8A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 8C

30 ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenil)sulfonyl)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 8B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 8D

35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonyl)-2-(fenil)sulfonyl)benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 8C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,95 (s ancho, 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 ancho, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 9

45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonyl)-2-(fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 9A

50 4-fluoro-2-(fenil)sulfonyl)benzoato de metilo

55 Se añadió en porciones OXONE® (Dupont) (5,60 g) a lo largo de 1 hora al Ejemplo 5A (1,00 g) en una mezcla de ácido acético (30 mL), agua (30 mL) y CH_2Cl_2 (20 mL), y la reacción se agitó durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución de $Na_2S_2O_3$, agua, y salmuera, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

Ejemplo 9B

60 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenil)sulfonyl)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 9A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 9C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 9B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

5 Ejemplo 9D

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 9C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) 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 ancho, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

15 Ejemplo 10

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

20 Ejemplo 10A

2-bencil-4-fluorobenzoato de metilo

25 El ácido 5-fluoro-2-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,00 g), bromuro de bencilo (0,50 mL), K_2CO_3 (1,75 g), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) ($PdCl_2(dppf)$) (0,17 g) se agitaron en tetrahidrofurano (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.

30 Ejemplo 10B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 10A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

35 Ejemplo 10C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 10B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

40

Ejemplo 10D

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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 10C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) 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 ancho, 4H), 2,44 (s ancho, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

50

Ejemplo 11

2-bencil-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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 10C por el Ejemplo 1E y Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,70 (s ancho, 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).

60

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)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 10C por el Ejemplo 1E y Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,90 (s ancho, 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).

5 Ejemplo 13

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-feniletíl)benzamida

10 Ejemplo 13A

4-fluoro-2-fenetilbenzoato de metilo

15 El 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,00 g), ácido (E)-estirilborónico (0,89 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,50 g), y K_3PO_4 (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 1-5% /hexanos. El producto en metanol (10 ml) se añadió a Pd-C al 5% seco de nueva aportación al 20% en peso y se agitó durante 4 días con H_2 en una botella de presión. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró.

20 Ejemplo 13B

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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 13A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 13C

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

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 13B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 13D

35 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenetilbenzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 13C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) 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 ancho, 4H), 2,91 (t, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,38 (s ancho, 4H), 1,81 (m, 1H), 1,54 (d, 2H), 1,23 (m, 2H).

Ejemplo 14

45 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

Ejemplo 14A

50 2-(bencilamino)-4-fluorobenzoato de metilo

El 2-amino-4-fluorobenzoato de metilo (0,90 g), benzaldehído (0,54 mL), triacetoxiborohidruro de sodio (1,58 g) y ácido acético (0,3 mL) en CH_2Cl_2 (20 mL) se agitaron durante 3 horas. La reacción se sofocó con metanol, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexanos.

55 Ejemplo 14B

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 14A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 14C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 14B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 14D

- 5 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 14C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.
 10 RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) 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 ancho, 4H), 2,39 (s ancho, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 15

- 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

Ejemplo 15A

- 20 4-fluoro-2-(fenilamino)benzoato de metilo

El 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 Cs_2CO_3 (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.

- 25 Ejemplo 15B

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

- 30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 15A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 15C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 15B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 15D

- 40 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 15C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.
 45 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,55 (s ancho, 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 ancho, 4H), 3,12 (s ancho, 4H), 2,41 (s ancho, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (d ancho, 2H), 1,23 (m, 4H).

Ejemplo 16

- 50 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 15C por el Ejemplo 1E y Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en EXMAPLE 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) 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 ancho, 4H), 2,93 (d, 2H), 2,37 (s ancho, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,20 (m, 2H).

- 60 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)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 17A

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

5 El ácido metil 4-bromo-2-metoxibenzoico (700 mg), Ejemplo 1B (983 mg), K₃PO₄ (909 mg), tris(dibencilidenacetona)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

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 17A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 17C

15 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)sulfonyl)benzamida

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 17B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,81 (s ancho, 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 ancho, 4H), 2,39 (s ancho, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (d ancho, 2H), 1,27 (m, 4H).

Ejemplo 18

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 18A

30 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

35 A una suspensión NaH lavada con hexano (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 trifluorometanosulfónico (40 mL). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 18B

40 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

45 El Ejemplo 18A (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en 1,2-dimetoxietano/metanol 2:1 (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 en éter combinada se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 18C

50 (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

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

Ejemplo 18D

60 2-bromo-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución piperazina por el Ejemplo 1B y 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 18E

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) a través de una jeringa 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 bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 10-20%/hexanos.

Ejemplo 18F

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), ácido 1-naftoico (356 mg), complejo de triflato de cobre(I)-tolueno (45 mg), acetato de etilo (0,016 mL), y tamices 4A (50 mg) en tolueno (2 mL) se agitó a 105°C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se recogió en acetato de etilo (100 mL) y agua (40 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 2x solución de Na₂CO₃ y salmuera, se secó, y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 18G

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 18F por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 18H

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 18G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s ancho, 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

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

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4,4-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 19B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19A por el Ejemplo 18A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 19C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19B por el Ejemplo 18B 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19C por el Ejemplo 18C en el Ejemplo 18E.

Ejemplo 19E

5

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19D por el Ejemplo 18E en el Ejemplo 18F.

10

Ejemplo 19F

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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19E por el Ejemplo 1D 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]sulfonil)-2-fenoxibenzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,10 (s ancho, 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]sulfonil)benzamida

Ejemplo 20A

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

40 El 2,4-difluorobenzoato de etilo (1,14 g), K_3PO_4 (1,30 g) y 5-hidroxiindazol (0,90 g) se agitaron 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 de NaOH 1 M, y salmuera, y se secó. La solución se concentró a continuación, y el producto 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)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución N-t-butoxicarbonilpiperazina por el Ejemplo 18D en el Ejemplo 18E.

Ejemplo 20C

50

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

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 20B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

55 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 HK_2PO_4 (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 bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 20E

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 20D por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

5 Ejemplo 20F

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 20E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,03 (s ancho, 1H), 11,25 (s ancho, 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).

15 Ejemplo 21

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)sulfonyl)benzamida

20 Ejemplo 21 A

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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución 4-amino-N-metilpiperidina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina 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)sulfonyl)benzamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 20E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,80 (s ancho, 1H), 10,70 (s ancho, 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).

40 Ejemplo 22

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-iloxi)benzamida

45 Ejemplo 22A

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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución 5-hidroxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina por 5-hidroxiindazol en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 22B

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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 22A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 22C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 22B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 22D

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 22C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,95 (s ancho, 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 ancho, 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-tetrahidroquinolin-6-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 22C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,10 (s ancho, 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

25 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

Ejemplo 24A

30 5-formil-2-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo

35 Se añadió anhídrido tríflico (7,74 mL) a 5-formil-2-hidroxibenzoato de metilo (7,5 g) en 150 mL de CH_2Cl_2 a 0°C, y la reacción se agitó y se dejó que se templara a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (150 mL), se lavó con 3x salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 24B

40 4'-cloro-4-formilbifenil-2-carboxilato de metilo

45 El Ejemplo 24A (14,5 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,88 g) CsF (12,2 g), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se agitaron a 70°C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El producto bruto se recogió en acetato de etilo (250 mL), se lavó con 3x $NaOH$ 1 M, 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y pirrolidina por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 24D

55 (4'-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-2-il)metanol

60 Se añadió DIBAL en hexanos (1M, 5,9 mL) al Ejemplo 24C (650 mg) en CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C, y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se sofocó 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 Na_2SO_4 , y se concentraron. El producto se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 24E

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

Se añadió peryodinano 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.

5 Ejemplo 24F

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución 4-hidroxiindol por 5-hidroxiindazol y 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 24G

15 4-(3-(1H-indol-4-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24F por el Ejemplo 20A y piperazino-1-carboxilato de terc-butilo por el Ejemplo 20C en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 24H

20

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24G por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

25 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

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24E por 4'-clorobifenil-2 carboxaldehído y el Ejemplo 24H por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 24J

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24I por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 24K

40 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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24J por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 (s ancho, 1H), 11,26 (s, 1H), 10,68 (s ancho, 1H), 8,61 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s ancho, 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).

50 Ejemplo 25

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)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 25A

55

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

60 A una solución de óxido de (metoximetil)difenilfosfina (1,62 g) en 40 mL tetrahidrofurano a -78°C, se le añadió diisopropilamiduro de litio (2M, 3,3 mL), y después de agitar durante 3 minutos, se añadió el Ejemplo 24B (1,57 g), y la solución se templó 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 horas. 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 bruta de enol éteres 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 utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 25B

5 4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 25A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y pirrolidina por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

10 Ejemplo 25 C

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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 25B por el Ejemplo 24C en el Ejemplo 24D.

Ejemplo 25D

20 4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 25C por el Ejemplo 24D en el Ejemplo 24E.

25 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

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 25D por 4'-clorobifenil-2 carboxaldehído y el Ejemplo 24H por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 25F

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 25E por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 25 G

40 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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 25F por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

50 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

55 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 5-hidroxiindol por 5-hidroxiindazol en el Ejemplo 20A.

60 Ejemplo 26B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 26C

5

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

10 Ejemplo 26D

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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-ciclopentilpiperidin-4-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 26E

20 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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 26D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,13 (s ancho, 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

30 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}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 27A

35 2-bromo-4-metilpentanoato de metilo

40 A HBr concentrado (48%) (20 mL) en agua (214 mL), se le añadió KBr (17,6 g, enfriado a 0°C, a continuación nitrito de sodio (5,2 g) de una vez, a continuación DL-leucina (5,2 g) en unas pocas porciones. La reacción se agitó mecánicamente a 0°C durante 1,5 horas, a continuación se extrajo con 2 x 200 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el aceite resultante se disolvió en CH_2Cl_2 /metanol y se trató con (TMS)CHN₂ 2,0M en éter (30 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se concentró y a continuación se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando hexano/acetato de etilo 97,5/2,5.

45 Ejemplo 27B

3-isobutilpiperazin-2-ona

50 El Ejemplo 27A (2,2 g) en etanol (15 mL) se añadió gota a gota a lo largo de un período de 2,5 horas a una solución a reflujo agitada de etano-1,2-diamina (13,2 mL) en etanol (60 mL). Se continuó calentando durante otras 2,5 horas, a continuación se añadió NaOEt en etanol (21% en peso, 4,0 mL) y se calentó durante otros 90 minutos. La reacción se enfrió a continuación y se concentró. Después de la trituración con éter, el compuesto del título se utilizó sin purificación.

55 Ejemplo 27C

4'-clorobifenil-2-carbaldehído

60 A 2-bromobenzaldehído (2,3 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,35 g) en tolueno (50 mL), se le añadieron ácido 4-clorofenilborónico (4,0 g) y Na_2CO_3 2M (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 capa orgánica se lavó con salmuera y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando hexano/acetato de etilo 97,5/2,5.

Ejemplo 27D

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

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 27B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 27E

10 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-2-isobutilpiperazina

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

Ejemplo 27F

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

- 25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 27E por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 27G

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

- 30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 27F por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 27H

35 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)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

- 40 El Ejemplo 27G (13 mg), el Ejemplo 1F (7 mg), hidrocloreuro 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 mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10μ, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,62 (s ancho, 1H), 9,10 (s ancho, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 4,70 y 4,15 (ambos s muy ancho, total 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,60 (s muy ancho, 1H), 3,32, 3,27, 3,24, 3,06 (todos m total 11H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 3H), 1,30 (m, 4H), 0,70 (m ancho, 6H).

Ejemplo 28

50 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-fenoxibenzamida

- 55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y 4-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-3-il)benzenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,87 (s ancho, 1H), 9,58 (s ancho, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,71 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,78 (s ancho, 1H), 3,43 (m, 4H), 3,22, 3,00, 2,85 (todos s muy ancho, total 6H), 2,62 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

Ejemplo 29

60 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-fenoxibenzamida

- El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y 4-(4-metil-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il)benzenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz,

dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,87 (s ancho, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,58 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (todos s ancho, total 6H), 2,75 (dd, 1H), 2,28 (d, 1H), 1,08 (d, 3H).

5 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]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y 4-(3,3-dimetil-2-oxoazetidín-1-il)bencenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,62 (s ancho, 1H), 9,58 (s ancho, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,72 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,77 (s ancho, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (todos s ancho, total 6H), 1,32 (s, 6H).

15 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y 4-(4-nitro-2H-1,2,3-triazol-2-il)bencenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,98 (s ancho, 1H), 9,58 (s ancho, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,21 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,77 (s ancho, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,21, 3,00, 2,84 (todos s ancho, total 6H).

25 Ejemplo 32

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxi-N-[[2-(2-piperidín-1-iletóxi)fenil]sulfonil]benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y 2-(2-(piperidín-1-iletóxi)bencenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,77 (s ancho, 1H), 8,95 (s ancho, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,40, 3,20 3,00, 2,90 (todos m muy ancho, total 13H), 1,63 (m, 5H), 1,27 (s muy ancho, 1H).

35 Ejemplo 33

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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y *N*-((1-etilpirrolidín-2-il)metil)-2-metoxi-5-sulfamóilbenzamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,75 (s ancho, 1H), 9,70 (s ancho, 1H), 9,25 (s ancho, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,77 (s ancho, 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).

Ejemplo 34

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

Ejemplo 34A

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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 34B

60 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(naftalen-1-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y 1-naftol por fenol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 34C

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 34D

10 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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,82 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s ancho, 1H), 3,27 (m, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (todos s ancho, total 6H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 35

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}sulfonil)benzamida

Ejemplo 35A

25 1-(difluorometilsulfonil)-2-fluorobenceno

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y 2-naftol por fenol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 35B

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

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 35A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 35C

40 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}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 35B por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,80 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,69 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s ancho, 1H), 3,27 (m, 6H), 3,22, 3,02, 2,85 (todos s ancho, total 6H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 36

50 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)benzamida

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 35B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,80 (s ancho, 1H), 9,61 (s ancho, 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 ancho, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,40 (m, 8H), 3,30-2,80 (envoltura, 10H), 1,92 (m, 2H).

Ejemplo 37

60 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)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 35B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,82 (s ancho, 1H), 9,58 (s

ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,69 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,78 (s ancho, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,22, 3,02, 2,85 (todos s ancho, total 6H), 3,15 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

5 Ejemplo 38

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-(quinolin-7-iloxi)benzamida

10 Ejemplo 38A

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(quinolin-7-iloxi)benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y quinolin-7-ol por fenol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 38B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 38A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 38C

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-(quinolin-7-iloxi)benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 38B por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (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 ancho, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s ancho, 1H), 3,30-2,80 (envoltura, 12H), 1,84 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

35 Ejemplo 39

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-(quinolin-6-iloxi)benzamida

40 Ejemplo 39A

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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y quinolin-6-ol por fenol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 39B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 39A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 39C

55 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-(quinolin-6-iloxi)benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 39B por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,90 (s ancho, 1H), 9,65 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s ancho, 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

5

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

El 5-benciloxi-indol (1,0 g) se trató con NaH (135 mg) y cloruro de triisopropilo (1,0 g) en tetrahidrofurano durante 1 hora, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 98/2), a continuación se desbenciló en etanol (35 mL) utilizando catalizador de Pearlman (0,19 g) y un balón de hidrógeno.

Ejemplo 40B

15

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y el Ejemplo 40A por fenol en el Ejemplo 18F. En este ejemplo, la sustancia bruta de la formación de éter se desililó utilizando fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de la purificación.

20

Ejemplo 40C

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

25

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 40B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 40D

30

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

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 40C por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,40 (s ancho, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,50 (s muy ancho, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 (s ancho, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (todos s ancho, total 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 41

40

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

Ejemplo 41 A

45

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y isoquinolin-5-ol por fenol en el Ejemplo 18F.

Ejemplo 41B

50

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 41A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

55

Ejemplo 41C

60

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 41B por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,90 (s ancho, 1H), 9,55 (s muy ancho, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,47 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,29 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,78 (s ancho, 1H), 3,24 (m, 6H), 3,22,3,00, 2,85 (todos s ancho, 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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 41B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,90 (s ancho, 1H), 9,38 (s muy ancho, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,62 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,78 (s ancho, 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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 39B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,96 (s ancho, 1H), 9,38 (s muy ancho, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,78 (s ancho, 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

25 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

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 40C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,40 (s ancho, 1H), 11,18 (s, 1H), 9,30 (s muy ancho, 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 ancho, 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 ancho, 1H), 3,78 (s ancho, 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

35 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-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 45A

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

45 El 4-benciloxi-indol (1,0 g) se trató con NaH (135 mg) y cloruro de triisopropilo (1,0 g) en tetrahidrofurano durante 1 hora, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 98/2), a continuación se desbenciló en etanol (35 mL) utilizando catalizador de Pearlman (0,19 g) y un balón de hidrógeno.

Ejemplo 45B

50 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y el Ejemplo 45A por fenol en el Ejemplo 18F. Aquí la sustancia bruta de la formación de éter se desililó utilizando fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de la purificación.

Ejemplo 45C

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 45B por el Ejemplo 1D 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-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s ancho, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,50 (s muy ancho, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 (s ancho, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (todos s ancho, total 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

10 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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s muy ancho, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,30 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,78 (s ancho, 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).

20 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

25 Ejemplo 47A

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

30 El 6-benciloxi-indol (1,0 g) se trató con NaH (135 mg) y cloruro de triisopropilo (1,0 g) en tetrahidrofurano durante 1 hora, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexanos 98/2), a continuación se desbenciló en etanol (35 mL) utilizando catalizador de Pearlman (0,19 g) y un balón de hidrógeno.

35 Ejemplo 47B

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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y el Ejemplo 47A por fenol en el Ejemplo 18F. En este ejemplo, la sustancia bruta de la formación de éter se desililó utilizando fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de la purificación.

Ejemplo 47C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 47B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 47D

50 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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 47C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,50 (s muy ancho, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,38 (s ancho, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,78 (s ancho, 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).

60 Ejemplo 48

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

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y isoquinolin-7-ol por fenol en el Ejemplo 18F.

5

Ejemplo 48B

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

10 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 48A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 48C

15 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 por medio de la sustitución del Ejemplo 48B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,98 (s muy ancho, 1H), 9,70 (s muy ancho, 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 ancho, 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 ancho, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (envoltura, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,92 (m, 2H).

20

Ejemplo 49

25 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 48B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,98 (s muy ancho, 1H), 9,40 (s ancho, 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 ancho, 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 ancho, 1H), 3,78 (s ancho, 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).

30

Ejemplo 50

35 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

Ejemplo 50A

40 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19D por el Ejemplo 34A en el Ejemplo 40B.

45

Ejemplo 50B

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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 50A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 50C

55 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 50B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,98 (s ancho, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,70 (s muy ancho, 1H), 9,35 (s muy ancho, 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 (todos m total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,23 (m ancho, 2H), 1,97 (m ancho, 2H), 1,43 (t ancho, 2H), 0,98 (s, 6H).

60

Ejemplo 51

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 50B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,42 (s ancho, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,40 (s muy ancho, 1H), 9,30 (s muy ancho, 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 ancho, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,35 (s ancho, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m ancho, 2H), 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s ancho, 1H), 2,12 (m ancho, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,42 (t ancho, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 52

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,40 (s ancho, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 9,25 (s muy ancho, 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 (todos m total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,18 (m ancho, 2H), 2,00 (m ancho, 4H), 1,43 (t ancho, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 53

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,41 (s ancho, 1H), 11,20 (s, 1H), 9,35 (s muy ancho, 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 ancho, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m ancho, 2H), 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s ancho, 1H), 2,20 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (t ancho, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 54

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-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 19D por el Ejemplo 34A en el Ejemplo 45B.

Ejemplo 54B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 54A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 54C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 54B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,50 (s ancho, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 9,20 (s muy ancho, 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 (todos m total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,23 (m ancho, 2H), 1,97 (m ancho, 4H), 1,43 (t ancho, 2H), 0,98 (s, 6H).

Ejemplo 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-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 55A

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 45A por fenol en el Ejemplo 18F. Aquí la sustancia bruta de la formación de éter se desililó utilizando fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano/agua 95/5 antes de la purificación.

Ejemplo 55B

15

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 55C

20

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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,50 (s ancho, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 9,20 (s muy ancho, 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 (todos m total 12H), 3,19 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,20 (m ancho, 2H), 2,00 (m ancho, 4H), 1,43 (t ancho, 2H), 0,98 (s, 6H).

30

Ejemplo 56

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

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 54B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,55 (s ancho, 1H), 11,27 (s, 1H), 9,40 (s muy ancho, 1H), 9,35 (s muy ancho, 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 ancho, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m ancho, 2H), 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s ancho, 1H), 2,22 (m ancho, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (t ancho, 2H), 0,97 (s, 6H).

40

Ejemplo 57

45

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,50 (s ancho, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 9,20 (s muy ancho, 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 ancho, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,00 (m ancho, 2H), 2,78, 2,77 (ambos s, total 6H), 2,70 (s ancho, 1H), 2,20 (m ancho, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,42 (t ancho, 2H), 0,97 (s, 6H).

50

55

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)sulfonil)benzamida

60

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,50 (s ancho, 1H), 11,24 (s, 1H), 9,50 (s muy ancho, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 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), 6,96 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,23 (s, 1H),

4,38 (s ancho, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (envoltura, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 59

5 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}sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 40C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,40 (s ancho, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,65 (s ancho, 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 ancho, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (envoltura, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,96 (m, 2H).

15 Ejemplo 60

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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y 4-metoxibencenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-metilfenil)sulfonil]-2-fenoxibenzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G y 4-metilbencenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

35 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)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 40C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,68 (s ancho, 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 ancho, 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

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

Ejemplo 64

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 40C y el Ejemplo 170A por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,46 (s ancho, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,41 (m, 5H), 7,29 (s ancho, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,18 (s ancho, 1H), 4,32 (s ancho, 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).

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

5

Ejemplo 65A

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159C y 3-morfolinopropan-1-amina durante 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 65B

15 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 40C y el Ejemplo 65A por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,46 (s ancho, 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 ancho, 1H), 6,25 (m, 1H), 4,29 (s ancho, 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).

Ejemplo 66

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-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 66A

30

(difluorometil)(2-fluorofenil)sulfano

Se saturó con clorodifluorometano NaOH en polvo (31,2 g), tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina (5 mL) y 2-fluorobencenotiol (33,6 mL) en benceno (400 mL), se agitó a 80°C durante 30 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El producto filtrado se lavó con saturated $NaHCO_3$ y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos se combinaron y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron.

35

Ejemplo 66B

40 1-(difluorometilsulfonyl)-2-fluorobenceno

El Ejemplo 66A (46 g) en CCl_4/CH_3CN /agua 1:1:2 (1,2 L) a 25°C se trató con $NaIO_4$ (164,6 g) y $RuCl_3 \cdot xH_2O$ (534 mg), se agitó durante 18 horas, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El producto filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto concentrado se filtró a través de gel de sílice.

45

Ejemplo 66C

50 1-(clorodifluorometilsulfonyl)-2-fluorobenceno

El Ejemplo 66B (25 g) y N-clorosuccinimida (17,55 g) en tetrahidrofurano (690 mL) a -78°C se trataron con hexametildisilazida de litio (178,5 mL) a lo largo de 1 hora, se agitó durante 1 hora y se sofocó con cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-5%/hexanos.

55

Ejemplo 66D

60 cloruro de 3-(clorodifluorometilsulfonyl)-4-fluorobenceno-1-sulfonylo

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 sobre hielo triturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró.

60

Ejemplo 66E

3-(clorodifluorometilsulfonyl)-4-fluorobenzenosulfonamida

- 5 El Ejemplo 66D (22 g) en isopropanol (690 mL) a -78°C se trató con amoníaco acuoso (90 mL) a lo largo de 1 hora, se agitó durante otra hora, se sofocó con HCl 6M (300 mL), se templó a 25°C y se concentró. El producto concentrado se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto concentrado se recristalizó en hexanos/acetato de etilo.

10 Ejemplo 66F

3-(clorodifluorometilsulfonyl)-4-(3-(dimetilamino)propilamino)benzenosulfonamida

- 15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 66E y N,N-dimetilpropano-1,3-diamina por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 66G

- 20 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

- 25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 54B y el Ejemplo 66F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (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 ancho, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 67

- 30 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

- 35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C y el Ejemplo 66F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (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 ancho, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 68

- 40 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

Ejemplo 68A

- 45 (2-bromo-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

- 50 La N,N-dimetilformamida (18,41 ml) se recogió 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) a lo largo de 15 minutos. La suspensión resultante se calentó a continuación a 70°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 3,3-dimetilciclohexanona (10 g) en cloroformo (21 ml) a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a 70°C durante otras 2 horas. La mezcla se dejó enfriando a continuación a temperatura ambiente. La solución se vertió cuidadosamente sobre hielo. Se añadió bicarbonato de sodio sólido se añadió para neutralizar el ácido. La mezcla se extrajo tres veces con éter, y los extractos se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El disolvente se eliminó a vacío, y la sustancia bruta se descargó a través de un tapón de sílice con éter como eluyente. Después de la concentración, la sustancia bruta se disolvió en metanol. Se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (1,757 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos a acetato de etilo al 100%.

- 60 Ejemplo 68B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24F y piperazina por el Ejemplo 1C y el Ejemplo 1B respectivamente, en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 68C

5

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 68A y el Ejemplo 68B por el Ejemplo 18C y el Ejemplo 18D respectivamente, en el Ejemplo 18E.

10

Ejemplo 68D

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

15 El Ejemplo 68C (142mg), 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 capa 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.

20

Ejemplo 68E

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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 68D por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 68F

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

30

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 68G

35

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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 68E y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s ancho, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,66 (t, H), 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 ancho, 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).

45 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

50 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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico 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

60

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 69A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 69C

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 69B y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,55 (s ancho, 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 ancho, 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).

10 Ejemplo 70

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

15 Ejemplo 70A

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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 70B

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

25

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 70A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 70C

30 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

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 70B y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,56 (s ancho, 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).

40 Ejemplo 71

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)aminofenil)sulfonil)benzamida

45 Ejemplo 71 A

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 71B

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4,4-dimetil-2-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 71A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 71C

60 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 71B y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,55 (s ancho, 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

5 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

Ejemplo 72A

10 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-([2-(3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ácido 3-fluorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 72A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 72C

25 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

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 72B y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,55 (s ancho, 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

35 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

Ejemplo 73A

40 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ácido 4-fluorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 73A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 73C

55 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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 73B y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,56 (s ancho, 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

Ejemplo 74A

5

3-(clorodifluorometilsulfonil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 66E y 1-metilpiperidin-4-amina por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

10

Ejemplo 74B

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

15

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C y el Ejemplo 74A por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

20

Ejemplo 75

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

25

Ejemplo 75A

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

30

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 149D y el Ejemplo 150A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y piperazino-1-carboxilato de terc-butilo de respectivamente, en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 75B

35

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 75A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

40

Ejemplo 75C

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

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 75B y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

50

Ejemplo 76

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

55

Ejemplo 76A

4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

60

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159C y 1-metilpiperidin-4-amina por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y (tetrahidropiran-4-il)metilamina respectivamente, en el Ejemplo 1F.

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-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C y el Ejemplo 76A por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F respectivamente, en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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).

10 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

15 Ejemplo 77A

5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)isobenzofurano-1(3H)-ona

20 La 5-bromoisobenzofurano-1(3H)-ona (400 mg), el Ejemplo 1B (646 mg), y fosfato de potasio tribásico (558 mg) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (10 mL). La solución se desgasificó a vacío y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (51,6 mg) y 2-(di-terc-butilfosfino)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 mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexanos.

25 Ejemplo 77B

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

30 El Ejemplo 77A (256 mg) y monohidrato de hidróxido de litio (154 mg) se añadieron a 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL). La solución se calentó a 65°C durante 16 horas, se enfrió, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo. La solución se secó con posterioridad con sulfato de sodio anhidro para proporcionar un producto bruto de suficiente pureza para su uso subsiguiente.

35 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 eliminó a vacío para proporcionar un producto bruto de suficiente pureza para su uso subsiguiente.

Ejemplo 77D

45 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(fenoximetil)benzoato de metilo

50 Se añadió trifenilfosfina (93 mg) a tetrahydrofurano (3 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió azodicarboxilato de dietilo de (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 se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente y se mezclara durante 16 horas. La solución se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30% (hexanos) aumentando a acetato de etilo al 50% (hexanos).

Ejemplo 77E

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 77D por el Ejemplo 77A en el Ejemplo 77B.

Ejemplo 77F

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 77E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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, 3H), 5,22 (s ancho, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,41 - 3,10 (m, 10H), 2,39 (s ancho, 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 aciloilo (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 utilizando salmuera y sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó para proporcionar un producto bruto de suficiente pureza para su uso subsiguiente.

Ejemplo 78B

15 3-morfolino-N-(4-sulfamoilfenil)propanamida

El Ejemplo 78A (359 mg) y morfolina (1,38 mL) se añadieron a acetonitrilo (10 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL) y se mezclaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 5% en diclorometano.

20

Ejemplo 78C

4-(3-morfolinopropilamino)bencenosulfonamida

25 El Ejemplo 78B (268 mg) se añadió a tetrahidrofurano (4 mL). Se añadió lentamente borano (1M en tetrahidrofurano, 4,28 mL), y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se sofocó lentamente con metanol. Se añadió resina de N,N-diisopropiletilamina (amina 3,42 mmoles) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se filtró, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10% en acetato de etilo.

30

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

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 78C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,98 (s ancho, 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).

40

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

45 Ejemplo 79A

4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo

50 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 eliminó a vacío, y la sustancia bruta se disolvió en acetato de etilo. La solución se extrajo con hidróxido de sodio 0,5M y se secó con salmuera, a continuación con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un producto bruto de suficiente pureza para su uso subsiguiente.

55

Ejemplo 79B

4-bromo-2-(piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

60 El Ejemplo 79A (500 mg), piridin-3-ol (204 mg), y carbonato de potasio (385 mg) se añadieron a N,N-dimetilacetamida (18 mL) y la mezcla se calentó a 145°C durante 2 horas y a continuación a 130°C durante 16 horas. La solución se enfrió, se añadió a agua (100 mL), se extrajo con 70% acetato de etilo en hexanos, y se secó

con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, la solución se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 50-70% acetato de etilo en hexanos.

Ejemplo 79C

5

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

El Ejemplo 79B (367 mg), el Ejemplo 1B (410 mg), y fosfato de potasio tribásico (379 mg) se añadieron a 1,2-dimetoxietano (6 mL). La solución se desgasificó a vacío y se purgó con nitrógeno tres veces.

10 Se añadieron tris(dibencilidenacetona)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 mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo 50-70% en hexanos.

Ejemplo 79D

15

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 79C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 79E

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-(piridin-3-iloxi)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 79D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,72 (s ancho, 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 ancho, 4H), 2,37 (s ancho, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 80

30

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

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 79D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (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).

40

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

45

Ejemplo 81 A

(R)- 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-hidroxi-butanoato de terc-butilo

50 Se añadieron Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH (9,0g) y N,N-diisopropiletilamina (4,6 mL) a tetrahydrofurano (100 mL) y se enfriaron a -40°C. Se añadió cloroformiato de isobutilo (3,1 mL), y la solución se templó gradualmente a 0°C a lo largo 30 minutos. La solución se enfrió a -20°C, y a esto se le añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (1,64 g, 43,6 mmoles) y metanol (10 mL). La solución se templó gradualmente a temperatura ambiente a lo largo de 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 un producto bruto de suficiente pureza para su uso subsiguiente.

55

Ejemplo 81B

60 3-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-(feniltio)butanoato de (R)-terc-butilo

Se añadieron tri-n-butilfosfina (90 μ L) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (91 mg) a tetrahydrofurano (4 mL), se trató con el Ejemplo 81A (90 mg) y tiofenol (21 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se

concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% en hexanos.

Ejemplo 81C

5

(R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanoato de terc-butilo

El Ejemplo 81B (600 mg), 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (298 mg), y *N,N*-diisopropiletilamina (3 mL) se añadieron 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 concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30% en diclorometano.

10

Ejemplo 81D

15

ácido (R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanoico

El Ejemplo 81C (468 mg) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 mL) se agitaron a 50°C durante 5 horas. La solución se concentró para proporcionar el producto bruto de suficiente pureza para su uso subsiguiente.

20

Ejemplo 81E

(R)-*N,N*-dimetil-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)-4-(feniltio)butanamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 81D por el Ejemplo 1E y dimetilamina (2M en tetrahydrofurano) por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

25

Ejemplo 81F

(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30

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 sofocó 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 alcalinizó cuidadosamente con carbonato de sodio 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 mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 20% metanol en diclorometano.

35

Ejemplo 81 G

40

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 81F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) 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).

45

Ejemplo 82

50

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

Ejemplo 82A

55

4-bromo-2-(piridin-4-iloxi)benzoato de metilo

El Ejemplo 79A (800 mg), piridin-4-ol (359 mg), y carbonato de potasio (617 mg) se añadieron a *N,N*-dimetilacetamida (20 mL) y la mezcla se calentó a 125°C durante 16 horas. La solución se concentró a vacío a 48°C y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 20% en diclorometano.

60

Ejemplo 82B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 82A por el Ejemplo 79B en el Ejemplo 79C.

Ejemplo 82C

5

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 82B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

10 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)sulfonyl)-2-(piridin-4-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 82C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 (ancho, s, 4H), 2,39 (s ancho, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

20

Ejemplo 83

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

25

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 79D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,57 (s ancho, 4H), 2,36 (s ancho, 4H), 1,84 (m, 2H).

30

Ejemplo 84

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

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 82C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,38 (m, 10H), 1,80 (t, 2H).

40

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)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

45

Ejemplo 85A

4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 85B

55

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 85A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,68 (t, 2H), 2,60 (s ancho, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (t, 4H).

Ejemplo 86

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

Ejemplo 86A

5

4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

10

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)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

15

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 86A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,56 (s ancho, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 1,79 (t, 2H).

20

Ejemplo 87

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

25

Ejemplo 87A

4-((3-(dimetilamino)propil)(metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de N^1, N^1, N^3 -trimetilpropano-1,3-diamina durante 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 87B

35

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 87A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

40

Ejemplo 88

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

45

Ejemplo 88A

50

4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (1-metilpiperidin-4-il)metanamina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina en el Ejemplo 68F.

55

Ejemplo 88B

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

60

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 88A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

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

Ejemplo 90A

3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida

20 Se enfrió a 0°C hidróxido de amonio concentrado (solución al 28% en agua, 3,17 mL) 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 4M (10 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre salmuera y sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a vacío.

Ejemplo 90B

3-ciano-4-(3-(dimetilamino)propilamino)bencenosulfonamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 90A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y N^1,N^1 -dimetilpropano-1,3-diamina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 90C

35 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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 90B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 8H), 2,35 (s ancho, 4H), 1,95 - 1,83 (m, 6H).

Ejemplo 92

55 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

60 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonyl por cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonyl en el Ejemplo 90A.

Ejemplo 92B

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 92A por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y N¹,N¹-dimetilpropano-1,3-diamina por tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F
Ejemplo 92C

10 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-({3-(dimetilamino)propil}amino)-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

- 15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 92B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.
RMN H¹ (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).

Ejemplo 93

20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-({3-[isopropil(metil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 93A

25 metil(3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)propil)carbamato de terc-butilo

- El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-aminopropil(metil)carbamato de terc-butilo por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 93B

30 3-(4-(N-(4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)propil(metil)carbamato de terc-butilo

- 35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 93A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 93C

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(3-(metilamino)propilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

- 40 El Ejemplo 93B (112 mg) y trietilsilano (0,082 mL) se añadieron 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 eliminó a vacío.

Ejemplo 93D

45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-({3-[isopropil(metil)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

- 50 El Ejemplo 93C (128 mg), acetona (0,014 mL), y resina de cianoborohidruro de sodio (2,15 mmoles/g, 66 mg) se añadieron 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 de sodio (66 mg), y la solución se agitó durante 24 horas. La solución se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con ácido acético al 1% y metanol al 10% en diclorometano. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,93 (s ancho, 3H), 8,53 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (t, 4H), 1,94 (m, 1H), 1,18 - 1,14 (m, 6H).

Ejemplo 94

60 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-((4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 94A

4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se añadió trifetilfosfina (1,398 g) a tetrahydrofurano (20 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió azodicarboxilato de dietilo (solución al 40%, 2,428 mL), y la solución se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se añadieron 4-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida (1,163 g) y 3-(dimetilamina)propan-1-ol (0,567 mL), y se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente y se agitara durante 16 horas. El disolvente se eliminó a vacío y la sustancia se recristalizó utilizando 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 mmoles), y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10-20% en diclorometano.

Ejemplo 94B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 94A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 86A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 4H), 7,06 - 7,00 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 86A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 94A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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]sulfonil]benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 85A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-([3-nitro-4-([3-pirrolidin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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), 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

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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-metilpiperidin-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 88A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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

5

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 88A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

Ejemplo 106

15

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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 94A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

25

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-metilpiperazin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

30

Ejemplo 107A

4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-metilpiperazina por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina en el Ejemplo 68F.

Ejemplo 107B

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-metilpiperazin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 107A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 108

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-([1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]amino)fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 108A

55

3-nitro-4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

60 Se añadieron 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,300 g), hidrocloreuro 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 a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo aumentando 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

5 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 108A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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 ancho, 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).

10 Ejemplo 109

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]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

15 Ejemplo 109A

4-((4-(dimetilamino)-1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(aminometil)-N,N,1-trimetilpiperidin-4-amina por hidrocloreuro de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina en el Ejemplo 108A.

Ejemplo 109B

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]sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 109A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,56 (s ancho, 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

35 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-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 110A

40 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 18E y 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-ol por fenol en el Ejemplo 18F.

45 Ejemplo 110B

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-5-iloxi)benzoico

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 110A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 110C

55 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-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 110B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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).

60

Ejemplo 111

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

Ejemplo 111A

5-4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)bifenil-2-carboxilato de metilo

5 El Ejemplo 34A (100 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano (1,5 mL) se trató con ácido fenilborónico (36,6 mg, 0,3 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (9,2 mg, 0,01 mmoles), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (5,8 mg, 0,02 mmoles) y fluoruro de cesio (91 mg, 0,6 mmoles), se purgó con nitrógeno y se agitó durante la 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 producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-3% en CH₂Cl₂ para proporcionar el producto.

Ejemplo 111B

ácido 5-4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)bifenil-2-carboxílico

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 111A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 111C

20 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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 111B por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (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

30 5-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{{3-(dimetilamino)propil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-1,1'-bifenil-2-carboxamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 111B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (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

40 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}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 113A

45 2-fenoxi-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución piperazina por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 113B

4-(4-(2-bromo-5-hidroxibencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 113A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 113C

60 4-(4-(2-bromo-5-(2-(dimetilamino)etoxi)bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Un mezcla del Ejemplo 113B (170 mg), sal hidrocioruro de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (80 mg) y carbonato de cesio (278 mg) se suspendió en N,N-dimetilformamida anhidra (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un residuo oleoso que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 113D

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113C por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 113E

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113D por el Ejemplo 1D 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s ancho, 1H), 9,87 (s ancho, 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 114A

4-(4-(2-bromo-5-(3-(piperidin-1-il)propoxi)bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de sal hidrocioruro de 1-(3-cloropropil)piperidina por sal hidrocioruro de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 114B

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(piperidin-1-il)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 114A por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico 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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 114B por el Ejemplo 1D 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 114C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s ancho, 1H), 9,18 (s ancho, 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-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 115A

5

4-(4-(2-bromo-5-(2-morfolinoetoxi)bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de sal hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina por sal hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en el Ejemplo 113C.

10

Ejemplo 115B

4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 115A por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 115C

20

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 115B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 115D

25

4-(4-([4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 115C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,66 (s ancho, 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).

30

Ejemplo 116

35

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

40

4-(4-(2-bromo-5-(3-(dimetilamino)propoxi)bencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de sal hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina por sal hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en el Ejemplo 113C.

45

Ejemplo 116B

4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 116A por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 116C

55

ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)propoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 116B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 116D

60

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 116C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,64 (s ancho, 1H), 9,52 (s ancho, 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).

5
Ejemplo 117

4-[4-([4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-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

10
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 115C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

15
Ejemplo 118

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

20
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 114C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,65 (s ancho, 1H), 9,06 (s ancho, 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).

25
Ejemplo 119

4-[4-([4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)propoxi]-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

30
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 116C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

35
Ejemplo 120

4-[4-([4'-cloro-4-[2-(dimetilamino)etoxi]-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

40
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113E por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,75 (s ancho, 1H), 9,90 (s ancho, 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).

45
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-ilpropil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

50
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113E por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,95 (s ancho, 1H), 9,73 (s ancho, 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).

55
Ejemplo 122

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-ilmetil]amino]fenil]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

60
Ejemplo 122A

4-(4-(2-bromo-6-hidroxibencilo)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 113A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

5 Ejemplo 122B

4-(4-((4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122A por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 122C

15 4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

El Ejemplo 122B (100 mg) y sal hidrocioruro 2-cloro-N,N-dimetiletanamina de (30 mg) se disolvió en una mezcla disolvente de diclorometano (1,5 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (0,5 mL), seguido de la adición de yoduro de tetrabutamonio (15 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la 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 mediante cromatografía en columna se realizó con metanol al 0-5%/diclorometano para proporcionar el producto.

20 Ejemplo 122D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

30 Ejemplo 122E

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)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,20 (s ancho, 1H), 9,46 (s ancho, 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).

40 Ejemplo 123

4-[4-((4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,01 (s ancho, 1H), 9,63 (s ancho, 1H), 9,32 (s ancho, 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

55 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]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s ancho, 1H), 9,89 (s ancho, 1H), 9,14 (s ancho, 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

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

Ejemplo 125A

5

4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

10

Ejemplo 125B

4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-carbaldehído

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 125A por el Ejemplo 122B en el Ejemplo 122C.

Ejemplo 125C

20 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 125B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

25 Ejemplo 125D

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 125C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

30

Ejemplo 125E

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

35

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 125D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,46 (s ancho, 1H), 11,25 (s, 1H), 9,80 (s ancho, 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).

40

Ejemplo 126

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

45

Ejemplo 126A

metilo 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de

50

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 125B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 126B

55

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 126A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

60

Ejemplo 126C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 126B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,35 (s ancho, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,85 (s ancho, 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

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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 127A

4'-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 125A por el Ejemplo 122B y sal hidrocioruro de 4-(2-cloroetil)morfolina por sal hidrocioruro de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina Ejemplo 122C.

Ejemplo 127B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 127A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 127C

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 127B por el Ejemplo 1D 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 127C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,35 (s ancho, 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 128A

4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico en el Ejemplo 68D.

Ejemplo 128B

4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 128A por el Ejemplo 122B en el Ejemplo 122C.

Ejemplo 128C

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 128B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 128D

5 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 mediante la sustitución del Ejemplo 128C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

10 Ejemplo 128E

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

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 128D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

20 Ejemplo 129

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

25 Ejemplo 129A

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 128B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 129B

35 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 129A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 129C

40 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

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 129B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,38 (s ancho, 1H), 11,19 (s, 1H), 10,00(s ancho, 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).

50 Ejemplo 130

4-(4-({4'-cloro-4-(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

55 Ejemplo 130A

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 127A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 130B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 130A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 130C

5 4-(4-([4'-cloro-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-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

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 130B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,47(s ancho, 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

15 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 131 A

20 4'-cloro-3-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 128A por el Ejemplo 122B y sal hidrocloreto de 4-(2-cloroetil)morfolina por sal hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en el Ejemplo 122C.

25 Ejemplo 131B

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 131A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 131C

35 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 131B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 131D

40 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 131C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN ¹H (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,49 (s ancho, 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

50 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 132A

55 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 131A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

60

Ejemplo 132B

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(2-morfolinoetoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 132A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 132C

5 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-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 132B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,34 (s ancho, 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

15 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)sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113D por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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-ilpropil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 129B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,34 (s ancho, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,65 (s ancho, 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

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-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 126B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,29 (s ancho, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,56 (s ancho, 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

50 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-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 127C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,29 (s ancho, 1H), 11,16 (s, 1H), 9,54 (s ancho, 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

60 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)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113E por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 108A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,71 (s ancho, 1H), 9,81 (s ancho,

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).

5 Ejemplo 138

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

10 Ejemplo 138A

4-(4-((4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 113B por el Ejemplo 68C y ácido 4-clorofenilborónico por ácido 4-metoxifenilborónico 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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 138A por el Ejemplo 113B y sal de HCl de 1-(2-cloroetil)pirrolidina por sal hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 138C

25 ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 138B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

30 Ejemplo 138D

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 138C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,64 (s ancho, 1H), 9,98 (s ancho, 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).

40 Ejemplo 139

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

45 Ejemplo 139A

4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 138A por el Ejemplo 113B y sal hidrocloreto de cloruro de 2-diisopropilaminoetilo por sal hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en el Ejemplo 113C.

Ejemplo 139B

55 ácido 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(diisopropilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 139A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 139C

60 4-[4-({4'-cloro-4-[2-(diisopropilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 139B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,65 (s ancho, 1H), 8,75 (s ancho, 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

5 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)benzamida

10 Una suspensión del Ejemplo 40D (22,57 mg) y cianoborohidruro de sodio (25 mg) en ácido acético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto se repartió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante RP HPLC (C8, acetonitrilo al 30 - 100/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). RMN H¹ (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 ancho, 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

20 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

Ejemplo 141A

25 (Z)-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohept-1-enocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-oxocicloheptanocarboxilato de metilo por 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 141B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141A por el Ejemplo 18A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 141C

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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141B por el Ejemplo 18B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 141D

45 (Z)-2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141C por el Ejemplo 143C en el Ejemplo 143D.

50 Ejemplo 141E

(Z)-2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 141F

60 ácido (Z)-2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohept-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141E por el Ejemplo 143E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 141 G

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

10 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

Ejemplo 142A

15 (Z)-2-(trifluorometilsulfonilo) ciclooct-1-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-oxociclooctanocarboxilato de etilo por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

20 Ejemplo 142B

(Z)-2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enocarboxilato de etilo

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 142A por el Ejemplo 18A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 142C

30 (Z)-2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 142B por el Ejemplo 18B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 142D

35 (Z)-2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 142C por el Ejemplo 143C en el Ejemplo 143D.

40 Ejemplo 142E

(Z)-2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 142D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 142F

50 ácido (Z)-2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclooct-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 142E por el Ejemplo 143E en el Ejemplo 143F.

55 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-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 142F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 143A

5

2-(trifluorometilsulfonilo)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo por 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

10

Ejemplo 143B

2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 143A por el Ejemplo 18A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 143C

20 (2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 143B por el Ejemplo 18B en el Ejemplo 18C.

25 Ejemplo 143D

2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enocarbaldehído

30 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 a continuación 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 la noche y se dejó que la temperatura a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó y la purificación en columna (acetato de etilo al 5% en hexano) proporcionó el producto.

35

Ejemplo 143E

2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 143D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 143F

45 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclopent-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzoico

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 la noche. La mezcla se neutralizó a continuación con HCl al 5% y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Después de lavar con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó el producto.

50

Ejemplo 143G

55 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 143F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 68F por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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).

60

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-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 144A

4,4-dimetil-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo

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

Ejemplo 144B

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo por 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 144C

15 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 144B por el Ejemplo 18A en el Ejemplo 18B.

20 Ejemplo 144D

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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 144C por el Ejemplo 18B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 144E

30 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 144D por el Ejemplo 143C en el Ejemplo 143D.

35 Ejemplo 144F

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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 144E por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 144G

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 144F por el Ejemplo 143E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 144H

50 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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 144G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

60 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

Ejemplo 145A

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

A una suspensión de NaH lavado con hexano (0,72 g, 60%) en tetrahidrofurano (30 ml) se 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 carbonato de dimetilo (6,31 ml) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se aciduló con HCl al 5% y se extrajo con diclorometano (3x 100 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto.

Ejemplo 145B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145A por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

Ejemplo 145C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145B por el Ejemplo 18A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 145D

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145C por el Ejemplo 18B en el Ejemplo 18C.

Ejemplo 145E

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145D por el Ejemplo 143C en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 145F

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 etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145E por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 145G

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145F por el Ejemplo 143E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 145H

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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).

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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 142F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

10 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

20 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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 143F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

30 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

35 2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona en el Ejemplo 18A.

40 Ejemplo 149B

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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 149A por el Ejemplo 18A en el Ejemplo 18B.

Ejemplo 149C

50 (2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 149B por el Ejemplo 18B en el Ejemplo 18C.

55 Ejemplo 149D

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 149C por el Ejemplo 143C en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 149E

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 149D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

5 Ejemplo 149F

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 149E por el Ejemplo 143E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 149G

15 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 149F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

25 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

30 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26A por el Ejemplo 1C y piperazina por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 150B

35 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 145E por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

40

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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 150B por el Ejemplo 143E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 150D

50 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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 150C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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, 3H), 2,23 (m, 8H), 1,57 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 151

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)benzamida

Ejemplo 151 A

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 141D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

5 Ejemplo 151B

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 151A por el Ejemplo 143E en el Ejemplo 143F.

Ejemplo 151C

15 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 151B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

30 Este compuesto se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 18G por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

35 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

40 4-(2-(dimetilamino)etilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de N,N-dimetiletildiamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 153A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s ancho, 1H), 9,78 (s ancho, 1H), 9,44 (s ancho, 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), 2,85 (s, 6H).

55 Ejemplo 154

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

60 Ejemplo 154A

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 154B

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,68 (s ancho, 1H), 9,38 (s ancho, 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).

15 Ejemplo 155

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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,72 (s ancho, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (d, 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).

25 Ejemplo 156

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

30 Ejemplo 156A

4-(4-(dimetilamino)butilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de N,N-dimetil-1,4-butanodiamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 156B

40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[4-(dimetilamino)butil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 156A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,34 (s ancho, 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).

50 Ejemplo 157

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

55 4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-Boc-4-aminopiperidina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

60 Ejemplo 157B

3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 157A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 157C

5 3-nitro-4-(1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

Un mezcla del Ejemplo 157B (84 mg), cloruro de bencenosulfonyl (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.

10 Ejemplo 157D

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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 157C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s ancho, 1H), 9,65 (s ancho, 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

25 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

Ejemplo 158A

30 3-nitro-4-(1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloruro de quinolin-8-sulfonyl por cloruro de bencenosulfonyl en el Ejemplo 157C.

Ejemplo 158B

35 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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 158A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s ancho, 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).

45 Ejemplo 159

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

50 Ejemplo 159A

(2-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano

55 El hidrocloreto de metil viológeno (1,17 g) en N,N-dimetilformamida (80 mL) a 25°C se saturó 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.

Ejemplo 159B

60 1-fluoro-2-(trifluorometilsulfonyl)benceno

El Ejemplo 159A (17,346 g) en tetracloruro de carbono:acetonitrilo:agua 1:1:2 (800 mL) a 25°C se trató con peryodato de sodio (56,8 g) 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 de diatomeas (Celite®). El producto filtrado se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto concentrado se filtró a través de gel de sílice.

5 Ejemplo 159C

4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

10 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 sobre hielo triturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto bruto se recogió en isopropanol (706 mL) a -78°C, se trató con hidróxido de amonio (98 mL) a lo largo de 1 hora, se agitó durante 1 hora, se sofocó con HCl 6M (353 mL), se templó a 25°C y se concentró. El producto concentrado se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto concentrado se recristalizó en acetato de etilo/hexano.

Ejemplo 159D

20 4-(4-sulfamoyl-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-Boc-4-aminopiperidina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina y el Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 159E

25

4-(piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159D por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

30 Ejemplo 159F

4-(1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159E por el Ejemplo 157B en el Ejemplo 157C.

Ejemplo 159G

40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxy-N-({4-[[1-(fenilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159F por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,72 (s ancho, 1H), 9,70 (s ancho, 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).

Ejemplo 160

50 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxy-N-({4-[[1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl)benzamida

Ejemplo 160A

55 4-(1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159E por el Ejemplo 157B y cloruro de quinolin-8-sulfonyl por cloruro de benzenosulfonyl en el Ejemplo 157C.

60 Ejemplo 160B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-fenoxy-N-({4-[[1-(quinolin-8-ilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil]sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 160A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,74 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 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

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]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 161 A

ácido (S)-3-(benciloxicarbonilamino)-3-(tiofen-2-il)propanoico

El ácido (S)-3-amino-3-(tiofen-2-il)propanoico (0,894 g) y cloruro de benciloxicarbonilo (0,980 g) se agitaron en NaOH 2M (8 mL) y dioxano (26 mL) a 0°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se aciduló con HCl acuoso concentrado, se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

Ejemplo 161B

(S)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-(tiofen-2-il)propilcarbamato de bencilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 161A por el Ejemplo 1E y dimetilamina por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 161C

(S)- N^1, N^1 -dimetil-3-(tiofen-2-il)propano-1,3-diamina

Una solución del Ejemplo 161B (400 mg) y borano en tetrahidrofurano (1M, 2,5 mL) en tetrahidrofurano (6 mL) se agitó durante 24 horas. La reacción se sofocó con metanol, se recogió 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 bruto se recogió en HBr en ácido acético (1,1 mL) y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con una solución de NaOH 1 M. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró.

Ejemplo 161D

(S)-4-(3-(dimetilamino)-1-(tiofen-2-il)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 161C por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 161E

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]sulfonil]-2-fenoxibenzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 161D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) δ 11,72 (s ancho, 1H), 9,51 (s ancho, 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).

Ejemplo 162

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

Ejemplo 162A

3-nitro-4-(tiofen-2-ilmetilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-tiofenometilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 162B

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 162B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6/D_2O) δ 11,67 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 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).

Ejemplo 163

15 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

Ejemplo 163A

20 4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino]-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 1F.

25 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

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,71 (s ancho, 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).

35 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

40 Ejemplo 164A

4-(2-hidroxietilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-aminoetanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 164B

50 4-(2-(terc-butildimetilsililo)etilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El Ejemplo 164A (131 mg), cloruro de t-butildimetilsililo (75 mg) e imidazol (68 mg) se agitaron en CH_2Cl_2 (17 mL) durante 24 horas. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

55 Ejemplo 164C

N-(4-(2-(terc-butildimetilsililo)etilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-[(4'-clorobifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-fenoxibenzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 164B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 164D

4-metilbencenosulfonato de 2-(4-(N-(4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)etilo

5 El Ejemplo 164C (150 mg) y HCl acuoso concentrado (0,020 mL) se agitaron en tetrahidrofurano (1 mL) y metanol (1 mL) durante 1 horas. La mezcla se filtró a través de una columna corta de gel de sílice. El producto se recogió en CH₂Cl₂ (1 mL) y a esto se añadieron trietilamina (0,074 mL) y anhídrido p-toluenosulfónico (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.

10 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

15 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 sofocó con cloruro de amonio, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10μ, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s ancho, 1H), 9,62 (s ancho, 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).

25 Ejemplo 165

25 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

30 El compuesto del título se preparó en la misma reacción que para el Ejemplo 164E. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,75 (s ancho, 1H), 9,70 (s ancho, 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).

35 Ejemplo 166

35 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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 35B por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 154A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,83 (s ancho, 1H), 9,46 (s ancho, 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).

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de piridin-2-ol por 1,2,3-triazol en el Ejemplo 164E. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,65 (s ancho, 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).

55 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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de piridin-2-ol por 1,2,3-triazol en el Ejemplo 164E. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,71 (s ancho, 1H), 9,65 (s ancho, 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)amino]fenil)sulfonil}-2-fenoxibenzamida

5

Ejemplo 169A

3-nitro-4-(2-(piridin-4-il)etilamino)benzenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-(piridin-4-il)etanamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 169B

15 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(2-piridin-4-ilet)amino]fenil)sulfonil}-2-fenoxibenzamida

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 169A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,71 (s ancho, 1H), 9,70 (s ancho, 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

25

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-ilo)benzamida

Ejemplo 170A

30

4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de N,N-dimetil-1,3-propanodiamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina y el Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 170B

40 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-ilo)benzamida

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 170A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,42 (s ancho, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,37 (s ancho, 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

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)fenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-ilo)benzamida

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 92B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,19 (s ancho, 1H), 9,33 (s ancho, 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

60 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-ilo)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 90B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,19 (s ancho, 1H), 9,38 (s ancho,

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).

5 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

10 Ejemplo 173A

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

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

20 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 4M (462 mL), se mezcló vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró.

25 Ejemplo 173C

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

30 Un 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. La solución se trató a continuación con 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida, se calentó a 90°C durante 16 horas, se enfrió y se concentró. Se añadió metanol al 10% diclorometano, y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que persistió una suspensión fina y la mezcla se filtró.

35 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

40 Un mezcla del Ejemplo 26C (3,95 g), el Ejemplo 173C (2,66 g), hidrocloreto 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, a continuación metanol al 10% en acetato de etilo/diclorometano 1:1. Las fracciones combinadas se concentraron, se disolvieron en metanol al 5%/acetato de etilo (1,5L), y la solución se lavó con una solución saturada de NaH₂PO₄ y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró hasta 300 mL, se enfrió, y se filtró. La solución restante se concentró parcialmente y se filtró de nuevo para aislar más producto. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,17 (s ancho, 1H), 10,70 (s ancho, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,20 (d ancho, 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

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)sulfonil)benzamida

Ejemplo 174A

60 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Un mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (1 g), dihidrocloreto de 4-metilpiperazin-1-amina (1 g) y N¹,N¹,N²,N²-tetrametiletano-1,2-diamina (3 mL) en dioxano (10 mL) se sometió a reflujo durante 12 horas, se enfrió a

temperatura ambiente y se filtró. El producto filtrado se añadió a una columna de gel de sílice (Analogix, SF65-200g) y se purificó eluyendo con metanol al 1-5%/diclorometano).

Ejemplo 174B

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-metilpiperazin-1-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

10 Un mezcla del Ejemplo 26C (0,108 g), el Ejemplo 174A (64 mg), hidrocloreto 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 la noche y se concentró. El producto concentrado se añadió a una columna de HPLC preparativa y se eluyó con acetonitrilo al 20-100%/agua con ácido trifluoroacético al 0,1%. La solución de sal de 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 H¹ (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

20 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-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 175A

25 1-(4'-clorobifenil-2-il)etanona

30 Un mezcla de 1-(2-bromofenil)etanona (3,1 g, 15,57 mmoles), 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 producto concentrado se suspendió en diclorometano (30 mL) y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El producto filtrado se cargó en una columna de gel de sílice, se eluyó con diclorometano al 0% - 50% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 175B

35 4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

40 El Ejemplo 175A (1,9 g) se disolvió en diclorometano (3 mL) y se añadió cloruro de titanio(IV) (9,06 mL, 9,06 mmoles). La solución se enfrió a 0°C y se añadió piperazino-1-carboxilato de terc-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 la noche y se neutralizó con NaOH acuoso, y a continuación se concentró. Al producto concentrado se le añadió acetato de etilo y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró. El producto 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% en solución acuosa a lo largo de 70 minutos.

Ejemplo 175C

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

50 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 producto concentrado se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró.

Ejemplo 175D

55 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

60 El Ejemplo 175C (193mg) y 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo (211 mg) en dimetilsulfóxido (15 mL) se trató con hidrogenofosfato de potasio (168 mg) a 135°C durante la noche y se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano, se cargó en una columna de gel de sílice, se eluyó con metanol amoniacal 10 M al 0%-10% en diclorometano.

Ejemplo 175E

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

El Ejemplo 175D (200mg) en tetrahydrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) se trató con NaOH al 10% (3 mL) a 50°C durante la noche y se neutralizó con HCl. La mezcla se concentró y el producto concentrado se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

Ejemplo 175F

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-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

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 hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (45,8 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante RP HPLC (acetonitrilo al 10-70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa/70 minutos). Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo y el producto concentrado se diluyó con diclorometano y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso. La capa de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (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

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

Ejemplo 176A

4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Un mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida, sal de ácido bis-clorhídrico de 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-amina y trietilamina en dioxano (10 mL) se calentó a 110°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 176B

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

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 176A (4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida) por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (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

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-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

Un mezcla del Ejemplo 26C (2,85 g, 10 mmoles), el Ejemplo 1F (1,577 g, 5 mmoles), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (1,917 g, 10 mmoles), 4-(dimetilamino)piridina (1,222 g, 10 mmoles), y trietilamina (2,8 mL, 20 mmoles) se trató con CH₂Cl₂ (20 mL) y N,N-dimetilformamida (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con HCl al 1% dos veces, a continuación con NaHCO₃ sat., salmuera, se secaron, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo al 40-60%/TFA al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. La sal de TFA se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (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), 1,68-1,94 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

5 Ejemplo 178

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

10 Ejemplo 178A

Trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de 4-amino-N-morfolinilpiperidina por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 178B

20 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

25 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 178A. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

30 Ejemplo 179

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

35 Ejemplo 179A

4-(2-metoxietilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de 2-metoxietilamina por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 179B

45 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

50 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 179A. RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,20 (s ancho, 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

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-((3S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 180A

60 (R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilamino)benzenosulfonamida y (S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanamina por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 180B

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

La mezcla racémica del Ejemplo 180A se resolvió mediante SFC quirál en una columna AD (d.i. 21 mmx 250 mm de longitud) utilizando un gradiente de dietilamina al 0,1%-metanol al 10-30% en CO₂ a lo largo de 15 min (temperatura del horno: 40°C; velocidad de flujo: 40 mL/min) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 180C

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

La mezcla racémica del Ejemplo 180A se resolvió mediante SFC quirál en una columna AD (d.i. 21 mmx 250 mm de longitud) utilizando un gradiente de dietilamina al 0,1%-metanol al 10-30% en CO₂ a lo largo de 15 min (temperatura del horno: 40°C; velocidad de flujo: 40mL/min) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 180D

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 reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 180B. RMN H¹ (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).

Ejemplo 181

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 reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 180C. RMN H¹ (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).

Ejemplo 182

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 reemplazando el Ejemplo 26C por el Ejemplo 150C. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s ancho, 1H), 11,17(s, 1H), 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).

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

Ejemplo 183A

4-((4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 183B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 183A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 (ancho, 5H), 2,71 (ancho, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,70 (ancho, 4H), 1,36-1,39 (m, 2H), 1,24-1,26 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 184

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

2-(1H-indol-5-iloxi)-3,4-difluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2,3,4-trifluorobenzoato de etilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo y 5-hidroxiindol por 5-hidroxiindazol 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 184A por el Ejemplo 20A 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 184B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 184D

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 184C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,98 (s ancho, 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

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 184C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,98 (s ancho, 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

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 183A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 6H), 2,71 (s ancho, 2H), 2,62 (ancho, 3H), 2,16 (s ancho, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,72 (ancho, 4H), 1,37-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 187

N-[(4-[(3S,4R)-1-bencilo-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

Ejemplo 187A

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 187B

N-[(4-[(3S,4R)-1-bencilo-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

Un mezcla del Ejemplo 187A (0,158 g), (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico (0,049 g), y trietilamina (0,1 mL) en dioxano (2 mL) se calentó a 100°C durante la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se volvió a disolver en metanol:dimetilsulfóxido 1:1 (3 mL). A continuación se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo al 20-80%/TFA al 0,1% en agua. Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente orgánico se eliminó parcialmente a presión reducida. La mezcla resultante se trató con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado.

A continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado. RMN H¹ (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 ancho, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,62 (s ancho, 2H), 3,01 (s ancho, 4H), 2,71-2,82 (m, 4H), 2,12-2,15 (m, 7H), 1,94 (s ancho, 2H), 1,81 (s ancho, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 188

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 8,60 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,97 (ancho, 4H), 2,71 (ancho, 2H), 2,16 (s ancho, 6H), 1,94 (s ancho, 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

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

Ejemplo 189A

4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamino]-3-nitro-bencenosulfonamida

La 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina (2,01 g) y trietilamina (3,24 mL, 2,35 g) se añadieron a 1,4-dioxano (60 mL). Se añadió 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,50 g), y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y la sustancia se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando metanol al 10% en diclorometano.

Ejemplo 189B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 189A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s ancho, 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 ancho, 4H), 2,16 (m, 6H), 2,02-1,90 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

5 Ejemplo 190

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 174A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s ancho, 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).

15 Ejemplo 191

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

20 Ejemplo 191 A

4-(4-(N-(2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 157A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G, excepto que se utilizó metanol 5-7% en CH_2Cl_2 se utilizó para la cromatografía.

30 Ejemplo 191B

2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(4-(1-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

35 El Ejemplo 191A (400 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (2,5 mL) y HCl 4N en dioxano (2,5 mL), a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró y a continuación se repartió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración la amina bruta resultante se suspendió en CH_2Cl_2 (2,5 mL) y se añadió (*terc*-butildimetilsililoxi)acetaldehído (73 mg). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (400 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto se purificó utilizando cromatografía en columna utilizando metanol al 1,0-2,5 % en CH_2Cl_2 .

40 Ejemplo 191C

45 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

50 El Ejemplo 191B (46 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (0,8 mL), a continuación se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1,0M en tetrahidrofurano/ H_2O 95/5 (0,075 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna utilizando metanol al 2-6% en CH_2Cl_2 . RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,15 (s ancho, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,13 (d ancho, 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 ancho, 1H), 3,61 (s ancho, 2H), 3,40 (s ancho, 2H), 3,10 (s ancho, 2H), 2,98 s ancho, 4H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,16 (m ancho, 6H), 2,00 (d ancho, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,72 (s ancho, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

55 Ejemplo 194

60 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-metoxi)etil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 189A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,19 (s ancho, 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 ancho, 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

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]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 195A

10 4-(1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 Un 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 anhidra (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. La sustancia bruta se purificó utilizando La purificación mediante cromatografía en columna con metanol al 3-10%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 195B

2-(1H-indol-4-iloxi)-N-(4-(1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 195A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 195C

30 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]sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

35 Un mezcla del Ejemplo 195B (180 mg) en tetrahidrofurano anhidro (1 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (0,5 mL 1M en tetrahidrofurano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo al 40-70%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. La sal de ácido trifluoroacético se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (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

45 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-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 196A

50 4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldehído

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175A reemplazando 1-(2-bromofenil)etanona por 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído.

Ejemplo 196B

4-((4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A reemplazando 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Ejemplo 196A.

Ejemplo 196C

4-((4'-cloro-3-(trifluorometilsulfonilo)fenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

5 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 abundantemente con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 196D

10 4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una mezcla del Ejemplo 196C (380 mg), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (0,227 ml), tetrakis(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 ^tBuNI (394 mg). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 horas, se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con una mezcla de metanol, diclorometano y trietilamina para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 196E

20 4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

25 El Ejemplo 196D (200 mg) en metanol (8 ml) se trató con óxido de platino(IV) (29,1 mg) en atmósfera de H₂ durante la noche. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 196F

3-((4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175C reemplazando el Ejemplo 175B por el Ejemplo 196E.

Ejemplo 196G

35 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo.

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175D reemplazando el Ejemplo 175C por el Ejemplo 196F.

40 Ejemplo 196H

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-3-(3-(dimetilamino)propil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175E reemplazando el Ejemplo 175D por el Ejemplo 196G.

Ejemplo 196I

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-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E por el Ejemplo 196H. RMN H¹ (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)

Ejemplo 197

60 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

Ejemplo 197A

2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(4-(1-(3-(terc-butildimetilsililoxi)propil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 195A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 197B

10 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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 197A por el Ejemplo 195B en el Ejemplo 195C. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 s ancho (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

20 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}sulfonil)benzamida

Ejemplo 198A

25 4-((4'-cloro-4-hidroxibifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 125A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 198B

30 4-((4'-cloro-4-(trifluorometilsulfonilo)xi)bifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

35 Un mezcla del Ejemplo 198A (3,0 g), anhídrido trifluorometanosulfónico (3,14 g) en una mezcla de piridina anhidra (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 198C

40 4-((4'-cloro-4-morfolinobifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

45 Una suspensión del Ejemplo 198B (500 mg), morfolina (80 mg), acetato de paladio(II) (22 mg), bifenil-2-ildi-terc-butilfosfina (50 mg) y carbonato de cesio (427 mg) en tetrahidrofurano anhidro (6 mL) se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante purificación en una columna ultrarrápida con acetato de etilo al 30-50%/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 198D

50 4-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-il)morfolina

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 198C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

55 Ejemplo 198E

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24F por el Ejemplo 20A y el Ejemplo 198D por el Ejemplo 20C en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 198F

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 198E por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 198G

5 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 198F por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,26 s ancho (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).

Ejemplo 199

15 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-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 199A

20 4-[(4'-cloro-3-hidroxi-bifenil-2-il)metil]piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A reemplazando el Ejemplo 27C por el Ejemplo 196A.

Ejemplo 199B

4-[(4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil]piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla del Ejemplo 199A (1,5 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió hidruro de sodio al 60% (0,596 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió sal hidrocioruro de cloruro de dimetilaminoetilo (1,073 g). Después de agitar la mezcla resultante durante la noche, se añadieron hidruro de sodio al 60% (0,596 g) y sal hidrocioruro de cloruro de dimetilaminoetilo (1,073 g) adicionales. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante la noche, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 199C

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 0,1%/agua en acetonitrilo al 0-50%. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de ácido trifluoroacético.

Ejemplo 199D

2-(1H-indol-4-iloxi)-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 reemplazando el Ejemplo 175C por el Ejemplo 199C.

Ejemplo 199E

ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-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 reemplazando el Ejemplo 175D por el Ejemplo 199D.

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-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 199E y el Ejemplo 173C, respectivamente. RMN H¹ (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).

Ejemplo 201

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 201 A

4-(4-(dietilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de N¹,N¹-dietilciclohexano-1,4-diamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A.

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 201A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (500 MHz, piridina-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).

Ejemplo 202

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

4-(4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de N¹,N¹-dimetilciclohexano-1,4-diamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 202B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 202A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (500 MHz, piridina-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).

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 201A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 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).

Ejemplo 204

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}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 204A

trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de trans-4-morfolinociclohexanamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina 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}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 204A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 199E y el Ejemplo 21A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, diclorometano- d_2) 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

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}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 175E y el Ejemplo 21A, respectivamente. RMN H^1 (400 MHz, diclorometano- d_2) 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

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}sulfonyl)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(aminometil)-N,N-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-amina por (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,84 (s ancho, 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 (ancho, 4H), 2,71 (ancho, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,16 (s ancho, 6H), 1,94 (s ancho, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 208

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de terc-butilo 2-aminociclohexilcarbamato de por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B.

Ejemplo 208B

10 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

15 El Ejemplo 208A (0,1 g) en dimetilsulfóxido (4 mL) se calentó en condiciones de microondas (200°C , 1 hora). El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo al 30-70%/TFA al 0,1% en agua. Las fracciones deseadas se recogieron, y el disolvente orgánico se eliminó parcialmente a presión reducida. La mezcla resultante se trató con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado. A continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (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 (ancho, 4H), 2,71 (ancho, 2H), 2,14-2,16 (s ancho, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 209

25 4-[4-((4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-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 209A

30 4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

35 Una suspensión del Ejemplo 198B (800 mg), N,N-dimetilprop-2-in-1-amina (373 mg), yoduro de cobre(I) (57 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (259 mg), trietilamina (757 mg) y yoduro de terc-butilamonio (829 mg) en N,N-dimetilformamida anhidra (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 de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante purificación en una columna ultrarrápida con metanol al 0-3%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 209B

3-((4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-il)-N,N-dimetilprop-2-in-1-amina

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 209A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 209C

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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 24F por el Ejemplo 20A y el Ejemplo 209B por el Ejemplo 20C en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 209D

55 ácido 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-4-(3-(dimetilamino)prop-1-inil)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 209C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 209E

60 4-[4-((4'-cloro-4-[3-(dimetilamino)prop-1-inil]-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenilo)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 209D por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,23 s ancho (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).

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

Ejemplo 210A

3-nitro-4-(1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

El Ejemplo 157B (600 mg) se combinó con 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano (595 mg) y carbonato de potasio (829 mg) en acetonitrilo (15 mL). La reacción se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se concentró, y a continuación se recogió en éter y se concentró de nuevo. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 210B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 210A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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 ancho, 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(2-aminoetil)-1-metilpiperidin-4-ol por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H¹ (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 (ancho, 8H), 2,71 (ancho, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12-2,16 (s ancho, 6H), 1,95 (s ancho, 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(2-aminoetil)-1-metilpiperidin-4-ol por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H¹ (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 (ancho, 4H), 2,73 (ancho, 2H), 2,11-2,17 (m, 5H), 1,95 (s ancho, 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-piran-4-ilmetil]amino)fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 213A

4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-4'-clorobifenil-2-carbaldehído

5 Un 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 anhidra (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentraron. La sustancia bruta se purificó mediante purificación en una columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-5%/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 213B

10 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 213A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

15 Ejemplo 213C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 213B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

20 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-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 213C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 213E

30 4-(4-([4'-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-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)benzamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 213D por el Ejemplo 195B en el Ejemplo 195C. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

40 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

45 Ejemplo 214A

1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ciclopropanocarbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 214B

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 214A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 214C

4-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 214B por 1-(2-Metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 214C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (500 MHz, piridina-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-metilpiperazin-1-il]amino)-3-([trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 215A

4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil]bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-metilpiperazin-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metanamina y el Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida 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-metilpiperazin-1-il]amino)-3-([trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 215A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s ancho, 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).

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]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 210A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,13 (s, 1H), 10,89 (s ancho, 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 ancho, 1H), 0,92 (s, 6H).

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]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 175E y el Ejemplo 174A, respectivamente. RMN H¹ (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).

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]sulfonil]benzamida

Ejemplo 218A

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 18C por el Ejemplo 143C en el Ejemplo 143D.

Ejemplo 218B

5 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218A por el Ejemplo 27C y 3-(hidroximetil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

10 Ejemplo 218C

(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-2-il)metanol

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 218D

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218C por el Ejemplo 20C y el Ejemplo 26A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.

25 Ejemplo 218E

ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)benzoico

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218D por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 218F

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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 1H), 3,10-3,25 (m, 6H), 3,00 (ancho, 2H), 2,58-2,69 (m, 6H), 1,82-2,01 (m, 6H), 1,70 (ancho, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 219

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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

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-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 215A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-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

Ejemplo 221 A

5 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-([4-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi)-4'-clorobifenil-2-il]metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 213C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 221B

15 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 221A por el Ejemplo 195B en el Ejemplo 195. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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-([3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino)fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 222A

30 3-nitro-4-[3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propilamino]-bencenosulfonamida

35 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 mezclaron hasta su disolución. 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 eliminó a vacío. La sustancia se purificó mediante recristalización en metanol al 20% en diclorometano con posterior lavado del sólido recristalizado con metanol al 10% en diclorometano seguido de lavado con diclorometano al 100%.

Ejemplo 222B

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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 222A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s ancho, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (s ancho, 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 ancho, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 223

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-([3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino)fenil]sulfonil]benzamida

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 222A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,24 (s ancho, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,75 (s ancho, 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 ancho, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 224

60 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

Ejemplo 224A

2-cloro-5-hidroxiciclohex-1-enocarbaldehído

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). La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas antes de diluirla 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 bruto se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 224B

2-(4-clorofenil)-5-hidroxiciclohex-1-enocarbaldehído

A una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (6,88 g), el 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 proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 224C

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

A una mezcla del Ejemplo 224B (0,8 g) y el Ejemplo 150A (1,2 g) en diclorometano (20 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH al 2%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con metanol al 5-10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 224D

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

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 la noche. La mezcla se neutralizó a continuación con HCL acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente produjo el compuesto del título.

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-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 224D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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).

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-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 224D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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).

60

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-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 224D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 174A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

5 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)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

10 Ejemplo 227A

4-(1-indan-2-il-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-bencenosulfonamida

15 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 se disolvieron los sólidos. Se añadió 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (12,77 g), y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el precipitado se filtró a vacío, se lavó con metanol al 20% en diclorometano, y se lavó con diclorometano al 100%.

20 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)sulfonil]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 227A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

30 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)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 227A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,12 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 229

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-(morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (1-morfolinociclohexil)metanamina por (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,72 (s ancho, 2H), 2,57 (s ancho, 4H), 2,12-2,16 (m, 7H), 1,94 (s ancho, 2H), 1,46-1,60 (m, 12H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

55 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

60 Ejemplo 230A

1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de tiazol-2-carbaldehído por el Ejemplo 27C y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 230B

1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-amina

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 230A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 230C

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-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il}amino)fenil}sulfonil]benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 230B por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

Ejemplo 231

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-{{1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il}amino)fenil}sulfonil]benzamida

Ejemplo 231 A

25 1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de tiazol-4-carbaldehído por el Ejemplo 27C y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 231B

1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-amina

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 231A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 231C

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-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il}amino)fenil}sulfonil]benzamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 231B por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

50 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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

60 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-(4-aminopiperazin-1-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 1F.

5 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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 233A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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)

15 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

20 Ejemplo 234A

(S)- 1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

25 A una mezcla de (S)-1-metilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (438 mg) en metanol (10 mL) se le añadió formaldehído al 37% mixture en agua (0,53 mL) y borohidruro de sodio (267 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en cloroformo (15 mL), se lavó con salmuera y una solución de $NaHCO_3$, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El compuesto del título se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Ejemplo 234B

(S)-1-metilpirrolidin-3-amina

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 234A por el Ejemplo 1A 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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 234B por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 310B por 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,71 (m, 4H), 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 ancho, 1H), 0,92 (s, 6H).

50 Ejemplo 235

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

55 Ejemplo 235A

4-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-fluoro-3-yodopropano por 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano en el Ejemplo 210A.

60 Ejemplo 235B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 235A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 10,89 (s ancho, 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 ancho, 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 ancho, 1H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 236

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]fenilo sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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), 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 ancho, 2H), 2,58 (s ancho, 2H), 1,89-2,01 (m, 6H), 1,80 (ancho, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 237

N-[(4-[[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

Ejemplo 237A

4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 237B

N-[(4-[[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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 237A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 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).

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)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(aminometil)ciclohexanol por (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H¹ (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)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 179A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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

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

Ejemplo 240A

5

4-(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 1F.

10

Ejemplo 240B

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

15

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 240A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 (ancho, 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).

20

Ejemplo 241

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

25

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 240A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26 C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

30

Ejemplo 242

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-ilet]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

40

45

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]sulfonil]benzamida

50

Ejemplo 243A

4-(1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(2-bromoetil)-1H-pirazol por 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano en el Ejemplo 210A. Después de concentrar la mezcla de reacción, el compuesto del título se recogió mediante filtración de la suspensión en éter.

Ejemplo 243B

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-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-4-il]amino)fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 243A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,25 (s ancho, 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 ancho, 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 ancho, 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-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26 C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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]sulfonil)benzamida

Ejemplo 245A

4-(metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de metanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 1F.

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]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 245A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

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]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 245A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,32 (s ancho, 1H), 11,20 (s ancho, 1H), 8,54 (s ancho, 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).

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 175E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (500 MHz, piridina-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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 224D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

10 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

15 8-cloro-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno-7-carbaldehído

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ona por 4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexanona en el Ejemplo 224A.

20 Ejemplo 249B

8-(4-clorofenil)-1,4-dioxaespiro[4,5]dec-7-eno-7-carbaldehído

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 249A por el Ejemplo 224A en el Ejemplo 224B.

Ejemplo 249C

30 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 249B por el Ejemplo 224B en el Ejemplo 224C.

35 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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 249C por el Ejemplo 224C en el Ejemplo 224D.

Ejemplo 249E

45 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)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 249D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 249F

50 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)fenil)sulfonil)benzamida

55 Un mezcla del Ejemplo 249E (20 mg) y p-toluenosulfonato de piridinio (16,8 mg) en acetona/ H_2O (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 Na_2SO_4 . La filtración y evaporación del disolvente proporcionaron el producto.

Ejemplo 249G

60 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

A una mezcla del Ejemplo 249F (120 mg) en diclorometano (2 mL) y metanol (0,5 mL) se le añadió morfolina (37mg) y complejo de 2-picolina-borano (15,04 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó a

continuación con diclorometano (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ 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 7N al 0-10% en metanol al 5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (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

10 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(aminometil)ciclohexanamina, 2 ácido clorhídrico por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H¹ (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).

Ejemplo 251

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-oxopirrolidin-1-il)etil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-ona por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H¹ (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).

30 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-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida

35 Ejemplo 252A

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175D reemplazando el 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo por el Ejemplo 26A.

Ejemplo 252B

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175E reemplazando el Ejemplo 175D por v 252A.

Ejemplo 252C

50 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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E por el Ejemplo 252B. RMN H¹ (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).

Ejemplo 253

60 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

Ejemplo 253A

1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etanol

A una mezcla del Ejemplo 218A (3,52 g) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió lentamente cloruro de magnesio de (3 M en tetrahidrofurano, 7,08 ml) a -78°C. Una vez completada 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 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano al 0-100% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 253B

1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etanona

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 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano al 0-100% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 253C

4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 253B (2,06 g) y piperazino-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 de sodio (0,493 g) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se añadió NaOH acuoso. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml). El precipitado se separó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. La capa 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.

Ejemplo 253D

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 reemplazando el Ejemplo 175B por 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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175D reemplazando el 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo y el Ejemplo 175C por el Ejemplo 26A y el Ejemplo 253D, respectivamente.

Ejemplo 253F

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 reemplazando el Ejemplo 175D por 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)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C por 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).

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-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 253F y el Ejemplo 174A. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

10 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-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se obtuvo por medio de la separación de la mezcla racémica del Ejemplo 175F en una HPLC quiral. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

20

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-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se obtuvo por medio de la separación de la mezcla racémica del Ejemplo 175F en una HPLC quiral. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

30

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

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 253F y el Ejemplo 7A. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

40

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-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 253F y el Ejemplo 173C. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

50

55 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

60

Ejemplo 259A

4-(ciclohexilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ciclohexilmetilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 259B

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 259A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,65 (d, 2H), 2,06 (m ancho, 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).

15 Ejemplo 260

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

20 Ejemplo 260A

4-(morfolinoamino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de morfolin-4-amina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 260A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

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-([tetrahidro-2H-piran-3-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 180A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

50 Ejemplo 262

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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 260A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

60

Ejemplo 263

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de tetrahydro-2H-piran-4-amina, ácido clorhídrico por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-metiloxetan-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (3-metiloxetan-3-il)metanamina por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,14 (s, 2H), 8,67 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,24 (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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-metoxiciclohexanamina por (3S,4R)-4-amino-1-bencilopiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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, 2 H), 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobenceno sulfonamida y 4-(3-aminopropil)tiomorfolino-1,1-dioxido por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-oxopiperidin-1-il)etil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobenceno sulfonamida y 1-(2-aminoetil)piperidina-2-ona por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobenceno sulfonamida y 1-(2-aminoetil)-2-imidazolidona por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(2-aminoetil)piridina por 1-(2-metoxietil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A, excepto que la sustancia se purificó mediante HPLC preparativa en una columna Phenomenex Luna C8(2) 5 μ m 100Å AXIA (30mm x 75mm). Se utilizó un gradiente de acetonitrilo y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, a una velocidad de flujo de 50 mL/minuto (acetonitrilo al 10% durante 0-0,5 minutos, acetonitrilo al 10-100% en gradiente lineal durante 0,5-6,0 minutos, acetonitrilo al 100% durante 6,0-7,0 minutos, acetonitrilo al 100-10% en gradiente lineal durante 7,0-8,0 minutos) para aislar el compuesto del título en forma de la sal de ácido bis trifluoroacético. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,45 (s ancho, 1H), 11,18 (s ancho, 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]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y morfolina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A, excepto que la sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ m, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando 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 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (s ancho, 4H), 2,14 (t ancho, 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-metoxipiperidin-1-il)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y 4-metoxi-piperidina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A, excepto que la sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ m, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando 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 capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,13 (t ancho, 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]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de pirrolidina por morfolina en el Ejemplo 249G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-oxopiperazin-1-il)etil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 273A

3-nitro-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etilamino]-bencenosulfonamida

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 mezclaron hasta su disolución. Se añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (7,00 g), y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante recristalización en metanol al 20% en diclorometano con posterior lavado del sólido recristalizado con metanol al 10% en diclorometano seguido de lavado con diclorometano al 100%.

10 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-oxopiperazin-1-il)etil]amino)fenil)sulfonil]benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 273A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,15 (s ancho, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,76 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

20 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]sulfonil]benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 125D por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 174A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobenceno sulfonamida e hidrocloreuro de (1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobenceno sulfonamida y 1,1-dioxidotetrahidrotieno-3-ilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 s ancho 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

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]sulfonil]benzamida

60 Ejemplo 277A

4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Un mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (1,056 g), (tetrahidro-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 la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 277B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 277A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

Un mezcla del Ejemplo 187A (0,079 g), diciclohexil(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 la noche. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se combinaron, y el disolvente orgánico se eliminó parcialmente. La mezcla resultante se trató con NaHCO_3 acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,55 (s ancho, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33-7,39 (m, 4H), 7,08 (s ancho, 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

El (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con NaH al 60% (1,377 g). La mezcla se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,84 g) en porciones. 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 capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 279A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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-oxopiperazin-1-il)etil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 273A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,24 (s ancho, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,95 (s ancho, 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-oxopirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida e hidrocloreto de 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A, excepto que el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso al 50%. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,34 (d ancho, 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 ancho, 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-oxopiperidin-3-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida e hidrocloreto de 5-amino-1-metilpiperidin-2-ona por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A, excepto que el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y eluyendo con un gradiente de 20-100% CH_3CN vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. La sal se disolvió en diclorometano (6 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso al 50%. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,31 (d ancho, 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 ancho, 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)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de piperidin-1-amina por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 283A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,27 (s ancho, 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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 283A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

10 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

15 4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazolo-5-carbaldehído

20 El 4-bromo-1-metil-1H-pirazolo-5-carbaldehído (0,500 g), ácido 4-clorofenilborónico (0,455 g), bromuro de tetrabutilamonio (0,853 g), carbonato de potasio (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 agitar 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 proporcionar la sustancia bruta. El sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (SF40-80) se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo de 5% a 25%/hexanos a lo largo de 30 minutos.

25 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

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 285A por 4'-clorobifenil-2 carboxaldehído y 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 285C

35 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 285B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 285D

40 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-il]metilamino)fenilsulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 285C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, CDCL $_3$) 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

50 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

Ejemplo 286A

55 4-([3-metiloxetan-3-il]metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (3-metiloxetan-3-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

60

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-metiloxetan-3-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 286A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

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

Ejemplo 287A

3-nitro-4-((tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de hidrocloreto de (tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metanamina, por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 287B

3-nitro-4-((1-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

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 $Na_2S_2O_3$ y agua. El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche, y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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-oxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil]amino)fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 287B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

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]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de tiazol-5-ilmetanamina, ácido clorhídrico por (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

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]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 279A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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).

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]sulfonil]benzamida

Ejemplo 290A

2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 253B reemplazando el Ejemplo 253A por el Ejemplo 19C.

Ejemplo 290B

10 4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A reemplazando el Ejemplo 27C por el Ejemplo 290A.

15 Ejemplo 290C

1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1B reemplazando el Ejemplo 1A por el Ejemplo 290B.

Ejemplo 290D

25 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 20D reemplazando el Ejemplo 20A y el Ejemplo 20C por el Ejemplo 26A y el Ejemplo 290C, respectivamente.

30 Ejemplo 290E

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

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1E reemplazando el Ejemplo 1D por el Ejemplo 290D.

Ejemplo 290F

40 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E por el Ejemplo 290E. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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-([2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)aminofenilo sulfonil]benzamida

Ejemplo 291A

55 3-nitro-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F reemplazando (tetrahidropiran-4-il)metilamina con 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina.

Ejemplo 291B

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-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]fenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 291A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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

3-nitro-4-(2-(trifluorometoxi)etilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de piperidin-1-amina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 292B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 292A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-metoxietoxi)etil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 293A

4-(2-(2-metoxietoxi)etilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-(2-metoxietoxi)etanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 293B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 293A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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

Ejemplo 294A

4-(3-(metiltio)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-(metiltio)propan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 294B

4-(3-(metilsulfonyl)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El Ejemplo 294A (150 mg) se suspendió en diclorometano anhidro (5 mL) y se le añadió a 0°C ácido metacloroperoxibenzoico (848 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión turbia se filtró. El sólido se lavó con una solución acuosa de Na₂S₇O₃, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. El sólido se secó y se utilizó 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-(metilsulfonyl)propil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 294B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

Ejemplo 295

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]sulfonyl]-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 337A por 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida y 4-(3-aminopropil)tiormofolino-1,1-dioxido por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H¹ (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).

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-tetrahidro-2H-piran-4-ilet)fenil]sulfonyl]benzamida

Ejemplo 296A

bromuro de (2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)cinc(II)

Un matraz de fondo redondo de 25 mL se secó a 120°C durante 6 horas. Se enfrió con una corriente de N₂ seco. Este matraz se cargó con cinc (0,508 g). El matraz se calentó a 70°C a alto vacío durante 30 minutos. Después de volver a cargar con N₂, se añadieron yodo (0,033 g) y N,N-dimetilacetamida (5,2 mL), y la mezcla resultante se agitó hasta que se desvaneció el color rojo del yodo. A continuación, se añadió 4-(2-bromoetil)tetrahidro-2H-pirano (1,0 g) a la mezcla anterior a través de una jeringa. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 12 horas a 70°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se utilizó directamente para la siguiente etapa.

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-tetrahidro-2H-piran-4-ilet)fenil]sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 296A por bromuro de (2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)cinc(II) en el Ejemplo 278. RMN H¹ (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 ancho, 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).

Ejemplo 297

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

4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se trató (1,4-dioxan-2-il)metanol (380 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) con hidruro de sodio (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 de sodio (60%, 245 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se sofocó con agua con hielo (3 ml). La mezcla turbia se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 297B

10 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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 297A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

20 Ejemplo 298

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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 293A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

30 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]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 337A por 4-cloro-3-nitrobenzeno sulfonamida y 1,1-dioxidotetrahidrotieno-3-ilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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-(trifluorometoxi)etil]amino)fenil]sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 292A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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, 6H).

Ejemplo 301

55 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

Ejemplo 301A

60 3-nitro-4-((1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 287A por el Ejemplo 294A en el Ejemplo 294B.

Ejemplo 301B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 301A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 302A

4-(2,2-difluoroetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2,2-difluoroetanamina por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 302B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 302A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-il]metil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-il]metil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4,4-difluorociclohexanamina, ácido clorhídrico por (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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]octano-2-carbonitrilo

Un mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10,0 g) y 2-cloroacetonitrilo (7,55 g) en terc-butanol (10 mL) se trató con terc-butoxido de potasio 1,0 N (100 mL) gota a gota a lo largo de 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 hasta una tercera parte de su volumen original, y se extrajo con éter dietílico cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-40% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 306B

2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetonitrilo

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). Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente a lo largo de 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 utilizó NaHCO₃ sólido adicional para neutralizar la mezcla cuidadosamente hasta que cesó el burbujeo. La capa orgánica se aisló, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces (150 mL cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 1%, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto deseado que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

Ejemplo 306C

(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metanol

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 de sodio (4,2 g). La mezcla se agitó y se dejó que se templara a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. La reacción se sofocó con acetona, y se agitó durante otra 1 hora. El líquido claro se separó del sólido mediante decantación. Se utilizó acetato de etilo adicional para lavar el sólido, y se decantó. La solución orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-40% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 306D

4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306C por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 306E

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 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

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

5

4-(4-clorofenil)-2-fluoro-5-metilpiridina

Un mezcla de 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina (1,9 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,504 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,463 g), y carbonato de sodio (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 capa orgánica se separó, y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

15

Ejemplo 307B

5-(bromometil)-4-(4-clorofenil)-2-fluoropiridina

Un 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 enfriar, el sólido se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró y se cargó columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 3% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

25

Ejemplo 307C

4-((4-(4-clorofenil)-6-fluoropiridin-3-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

Un mezcla del Ejemplo 307B (1,24 g), piperazino-1-carboxilato de terc-butilo (0,768 g), y carbonato de potasio (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 capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 307D

4-((4-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

Un mezcla del Ejemplo 307C (1,6 g) y HCl al 5% (20 mL) en tetrahidrofurano (20 mL) se calentó a 80°C durante la noche. El disolvente se eliminó hasta sequedad. Este sólido se volvió a disolver y se añadió a tetrahidrofurano (50 mL). A esta mezcla se le añadieron BOC₂O (dicarbonato de di-*t*-butilo) (1,118 g), trietilamina (0,72 mL), y 4-dimetilaminopiridina (1,4 g). El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC prep eluyendo con acetonitrilo al 20-100%/agua con ácido trifluoroacético al 0,1% para proporcionar el compuesto del título.

45

Ejemplo 307E

4-((4-(4-clorofenil)-1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 307D (0,404 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,24 g) a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió 2-yodopropano (0,204 g). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar Ejemplo 307E y el Ejemplo 307F.

60

Ejemplo 307F

4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

Este compuesto se aisló en forma de un subproducto durante la preparación del Ejemplo 307E.

Ejemplo 307G

4-(4-clorofenil)-1-isopropil-5-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2(1H)-ona

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 307E por el Ejemplo 1A 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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 307G por el Ejemplo 20C y el Ejemplo 26A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 307I

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 307H por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 307J

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-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 307I por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (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

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)carbonil]fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 308A

4-sulfamoil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

40 El ácido 4-sulfamoilbenzoico (201 mg), (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (144 mg), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (230 mg), y hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (288 mg) se combinaron en acetonitrilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se separaron mediante filtración y la mezcla de reacción se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de metanol al 2%/diclorometano a metanol al 10%/diclorometano.

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-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)carbonil]fenil)sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 308A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,74 (s ancho, 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).

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

Ejemplo 309A

4-(2-metoxietilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y 2-metoxietilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 309B

5 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)sulfonyl]fenil)sulfonyl]benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 309A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

15 Ejemplo 310

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)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

20 Ejemplo 310A

4-(aminometil)ciclohexanol

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 311A reemplazando (4-metoxifenil)metanamina por (4-hidroxifenil)metanamina.

Ejemplo 310B

30 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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1G reemplazando el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida.

35 Ejemplo 310C

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)sulfonyl]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40 Un 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 mediante RP-HPLC (acetonitrilo al 10-70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa/70 minutos) para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

50 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)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 311 A

55 (4-metoxiciclohexil)metanamina

60 (4-Metoxifenil)metanamina (1 g) en etanol (10 ml) se trató con Rh- Al_2O_3 seco al 5% (0,5 g) en H_2 (34,02 atm) a 60°C durante 6 horas y a continuación a 125°C durante 26 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 311B

4-(((Trans-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

La 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 la noche. La reacción se concentró y el residuo se cargó en una columna C18, y se eluyó con acetonitrilo al 40-55% en agua para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 311C

4-(((Cis-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este compuesto se preparó a partir del mismo procedimiento que también produjo el Ejemplo 311B.

10

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

15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 311B, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

20

Ejemplo 312

25 Cis-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

El compuesto del título (sal de ácido trifluoroacético) se obtuvo durante la purificación del Ejemplo 310C. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

30

Ejemplo 313

35

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 reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 311C, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

40

45

Ejemplo 314

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-il)etoxi]fenil]sulfonil]benzamida

50

Ejemplo 314A

3-nitro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi)benzenosulfonamida

55

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 314B

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-tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 314A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

5 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)sulfonyl]fenil)sulfonyl]benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 309A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (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).

15 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-(metilsulfonyl)propoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

20 Ejemplo 316A

4-(3-(metiltio)propoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-(metiltio)propan-1-ol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 316B

4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 316A por el Ejemplo 294A en el Ejemplo 294B.

Ejemplo 316C

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-4-iloxi)-N-([4-[3-(metilsulfonyl)propoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 316B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

45 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)sulfonyl]benzamida

50 Ejemplo 317A

4-(3-metoxipropilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-metoxipropan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 317B

60 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)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 317A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 318

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-metoxipropil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 317A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

15 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

20 Ejemplo 319A

4-(2-cianoetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-aminopropanonitrilo por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 319B

30 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 319A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 320

40 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2-cianoetil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 319A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 321

50

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 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 310C reemplazando el Ejemplo 310A por 5-aminometil-adamantan-2-ol. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

60 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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 310C reemplazando el Ejemplo 310A por 5-aminometil-admantan-2-ol. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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]sulfonyl)benzamida

Ejemplo 323A

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3,3,3-trifluoropropan-1-amina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina 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]sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 323A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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]sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 323A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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)sulfonyl)-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

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 la noche. El disolvente orgánico se eliminó a 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-il)metil)amino]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 por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 325A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 337A por 4-cloro-3-nitrobenzoceno sulfonamida e hidrocloreto de (1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)metilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y metilamina por (tetrahidropiran-4-il)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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 328A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-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

Ejemplo 329A

5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonamida

El cloruro de 5-Bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (8,2 g) en metanol (20 mL) se enfrió a 0°C. A esta mezcla se le añadió NH_3 7N en metanol (80 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a baja temperatura, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 329B

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

El (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,65 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con hidruro de sodio 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 la noche. Se vertió en agua, se neutralizó con HCl acuoso al 10%, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%-60% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 329C

10 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 329B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

20 Ejemplo 330

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

Ejemplo 330A

25 1-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazina

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 307F por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

30 Ejemplo 330B

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 330A por el Ejemplo 20C y el Ejemplo 26A por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 330C

40 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6-isopropoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 330B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 330D

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 330C por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

Ejemplo 331

55 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

Ejemplo 331A

60 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(tiazol-2-il)piridin-3-sulfonamida

Un mezcla del Ejemplo 329B (0,070 g), 2-(tributylestannil)tiazol (0,090 g), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,069 g) en dioxano (2 mL) se calentó a 90°C durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo:hexanos 1:3 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 331B

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 331A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

15 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-metoxietil]amino)carbonil]fenil)sulfonil)benzamida

20 Ejemplo 332A

N-(2-metoxietil)-4-sulfamoilbenzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-metoxietanamina por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 308A.

Ejemplo 332B

30 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

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 332A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,28 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 333

40 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-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 333A

45 5-ciano-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

50 Un mezcla del Ejemplo 329B (0,702 g), dicianocinc (0,129 g), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,231 g) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se desgasificó a través de un ciclo de vacío/nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 horas. Después de enfriar, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%-60% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 333B

55 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-5-iloxi)benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 333A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 2H), 3,02 (s ancho, 4H), 2,76 (s ancho, 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-acetilpiperidin-4-amina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 310B por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,16 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,65-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 335

15 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,15 (s ancho, 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 ancho, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 336

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

4-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F reemplazando (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina por (1,4-dioxan-2-il)metanamina.

Ejemplo 336B

40 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

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 336A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 1E y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 1F 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-acetilpiperidin-4-amina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 337A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (300

MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,24 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,15 (m, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,66-1,44 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

5

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

10

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-amina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 337A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,24 (s ancho, 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 ancho, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

Ejemplo 339

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

20

Ejemplo 339A

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencilo)piperazin-1-il)benzoato de metilo

25

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-trifluorometil-2-bromobenzaldehído por el Ejemplo 27C y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 339B

30

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

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 339A por 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina 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

40

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 339B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 339D

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 339C por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

50

Ejemplo 340

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

55

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 339C por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 279A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

60

Ejemplo 341

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

Ejemplo 341A

5

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-(2-bromo-4-terc-butilbencilo)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-terc-butil-2-bromobenzaldehído por el Ejemplo 27C y el Ejemplo 150A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

10

Ejemplo 341B

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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 341A por 2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina en el Ejemplo 307A.

Ejemplo 341C

20

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 341B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 341D

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-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 341C por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

35

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-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil)sulfonil}benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 341C por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 279A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,25, (s ancho, 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).

45

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)sulfonil}benzamida

50

Ejemplo 343A

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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2,2,2-trifluoroetanamina por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 343B

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-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 343A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 343A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

15

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

Ejemplo 345A

20

3-sulfamoil-N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de ácido 3-sulfamoilbenzoico por ácido 4-sulfamoilbenzoico en el Ejemplo 308A.

25

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

30

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 345A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,28 (s ancho, 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 ancho, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (dd, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

35

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-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40

Ejemplo 346A

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

45

La mezcla racémica del Ejemplo 297A se resolvió en una columna AD de SFC quiral para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 346B

50

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 346A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

60

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-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 347A

(S)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 5 La mezcla racémica del Ejemplo 297A se resolvió en una columna AD de SFC quiral para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 347B

- 10 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

- 15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 347A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

- 20 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)sulfonil]fenil)sulfonil]benzamida

- 25 Ejemplo 348A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

- 30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y 3-morfolinopropan-1-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 348B

- 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 5-iloxi)-N-([4-(metilamino)-3-((trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]benzamida

- 40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 348A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

- 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-((trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil]benzamida

- 50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 348A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

- 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

- 60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 325A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

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

Ejemplo 351A

4-(2-morfolinoetilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 159C por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y 2-morfolinoetanamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 351B

15 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 351A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

20

Ejemplo 352

25

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

Ejemplo 352A

30

5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino]piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 325A por el Ejemplo 329B en el Ejemplo 333A.

35

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-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

40

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 352A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

45

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-metilpiperidin-4-il)oxil]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

50

Ejemplo 353A

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

55

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 agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,036 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (10 mL). La reacción se eliminó del baño de hielo y se dejó que se templara a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se vertió en agua y el pH se ajustó a ~7 con HCl acuoso 1N. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentraron. El producto se suspendió en diclorometano (mL), se sometió a sonicación y a continuación se filtró para proporcionar el compuesto del título.

60

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-metilpiperidin-4-il]oxi)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 353A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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-metilpiperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 354A

4-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (1-metilpiperidin-4-il)metanol por 1-metilpiperidin-4-ol 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-metilpiperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 354A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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]sulfonil)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 oxocloruro de fósforo (3,73 mL), manteniendo 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. La reacción se enfrió a continuación 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 de sodio sólido, se agitó durante 15 minutos, y se extrajo con diclorometano. Los extractos se lavaron abundantemente 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

El Ejemplo 355A (6,14 g), ácido 4-clorofenilborónico (4,10 g) y acetato de paladio(II) (0,112 g) se combinaron en agua para proporcionar una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (8,98 g) y bromuro de tetrabutilamonio (4,03 g). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante la noche, se enfrió, y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) con el fin de disolver cualquier materia insoluble, a continuación se lavó abundantemente con agua, se secó sobre MgSO₄ se filtró, y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo 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-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 355B por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 68B por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 355D

5 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 355C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

10 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

15 El Ejemplo 355D (539 mg), 3-bromopropan-1-ol (83 mg) y trietilamina (0,42 mL) se combinaron en acetonitrilo. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche, se concentró y a continuación se trituró con éter y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 355F

20 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 355E por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

25 Ejemplo 355G

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)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 355F por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,49 (s ancho, 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 ancho, 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

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 de bencilo

Ejemplo 356A

4-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1F reemplazando (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina por 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo 356B

50 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 de bencilo

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 356A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

60 Ejemplo 357

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

Ejemplo 357A

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

5 A (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (0,206 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (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 se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se vertió en agua, se aciduló (pH=1) con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 357B

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

15 Un 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), después de lo cual se formó un precipitado. El compuesto del título se extrajo en diclorometano (3 x 50 mL). La capa orgánica contenía un sólido que se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 357C

25 N-([3-(aminocarbonil)-4-(tetrahidro-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-indol-5-iloxi)benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 357B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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

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-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 339C por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 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

45 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-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 341C por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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

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-metil-1H-imidazol-5-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanamina por (3S,4R)-4-amino-1-bencilpiperidin-3-ol, ácido clorhídrico en el Ejemplo 187B. RMN H¹ (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-ilsulfonil)fenil]sulfonil)benzamida

- 5 Ejemplo 361A
- 4-(morfolinosulfonil)bencenosulfonamida
- 10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloruro de 4-(morfolinosulfonil)benceno-1-sulfonilo por el Ejemplo 66D en el Ejemplo 66E.

Ejemplo 361B

- 15 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 361A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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
- 25 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

Ejemplo 362A

- 30 4-((1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonamida
- El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-aminotiomorfolino-1,1-dioxido por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

- 35 Ejemplo 362B
- 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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 362A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

- 45 Ejemplo 363

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

- 50 Ejemplo 363A

cis-4-morfolinociclohexilcarbamato de terc-butilo

- 55 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 la adición cuidadosa de borohidruro de sodio (3,55 g). La mezcla de reacción se sofocó con agua, se extrajo con éter (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante FC (200 g de gel de sílice, acetona al 30% - 100% /hexanos) proporcionando dos productos, el compuesto del título y trans 4-morfolinociclohexilcarbamato.

- 60 Ejemplo 363B

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de cis-4-morfolinociclohexanamina

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 363A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 363C

5 4-(cis-4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 363B por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

10 Ejemplo 363D

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]sulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 363C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

20

Ejemplo 364

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

25

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 329B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

30

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]sulfonyl)benzamida

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 325B por el Ejemplo 329B en el Ejemplo 331A. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

40

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]sulfonyl)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

45

Ejemplo 366A

50 3-ciano-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

La 3-ciano-4-fluorobenzenosulfonamida (500 mg), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (288 mg), y N,N-diisopropiletilamina (1,3 mL) se calentaron a 80°C en tetrahidrofurano (15 mL) durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.

55

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]sulfonyl)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

60

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 366A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

Ejemplo 367

5

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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 366A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

15 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3,3-dimetilbutilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 369

25 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de L-leucinol por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 370

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (R)-(-)-tetrahidrofurfurilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 371

40 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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de D-valinol por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 372

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-metoxifenil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-anisidina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

55 Ejemplo 373

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 374

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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 375

10 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-aminofenol por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

15 Ejemplo 376

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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 377

25 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-(3-aminopropil)imidazol por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

30

Ejemplo 378

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-((1S)-1-feniletil]amino)fenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (S)-(-)-1-feniletilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

40 Ejemplo 379

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

45 Ejemplo 379A

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

50 La 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) se calentaron a 65°C durante 2,5 días. Se añadieron (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (0,346 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,681 ml) adicionales y se continuo calentando a 70°C durante 1,5 días. La mezcla de reacción se concentró y la columna se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-3% en diclorometano como eluyente. El sólido obtenido se trituró con diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

55 Ejemplo 379B

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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 379A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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-metoxietoxi)etil]tio)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

5

Ejemplo 380A

4-(2-(2-metoxietoxi)etiltio)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 En un matraz de fondo redondo de 100 mL se añadió hidruro de sodio (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) para proporcionar una suspensión. Se le añadió lentamente 2-(2-metoxietoxi)etanotiol (1 g). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió lentamente 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,616 g) en 10 ml tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla durante la noche, se añadió agua lentamente, y se utilizó acetato de etilo (20 ml x 3) para extraer el producto. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtrar y concentrar la mezcla, el producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con metanol al 0-10% en diclorometano.

15

Ejemplo 380B

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-(2-metoxietoxi)etil]tio)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 380A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

25

Ejemplo 381

30 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 380A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

35

Ejemplo 382

40 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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

45

Ejemplo 383

50 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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 4-(metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

55

Ejemplo 384

60 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

Ejemplo 384A

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 297A reemplazando (1,4-dioxan-2-il)metanol con (2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol.

Ejemplo 384B

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 175F reemplazando el Ejemplo 175E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 384A, respectivamente. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

Ejemplo 385

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

Ejemplo 385A

5-bromo-6-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 385B

5-ciano-6-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 385A por el Ejemplo 329B 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 385B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 335A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,96 (s ancho, 2H), 2,40 (s ancho, 4H), 2,16 (m ancho, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 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-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 387A

5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo en el Ejemplo 329A.

Ejemplo 387B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

10 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-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 387B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 4H), 2,85 (s ancho, 2H), 2,30 (s ancho, 4H), 2,15 (m ancho, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,35 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 388

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

Ejemplo 388A

30 5-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-morfolinoetanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 388B

35 5-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 388A por el Ejemplo 329B en el Ejemplo 335A.

40 Ejemplo 388C

45 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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 388B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 4H), 2,89 (s ancho, 4H), 2,65 (s ancho, 4H), 2,32-2 (s ancho, 2H), 2,15 (s ancho, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 389

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-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)oxi]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 389A

60 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ol

El piperidin-4-ol (7,8 g) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (5,0 g) se disolvieron en isopropóxido de titanio(IV) (30 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió Metanol (40 mL) y la reacción se enfrió a 0°. Se añadió NaBH₄ (3,8 g) en varias porciones a lo largo de una hora. Al cabo de dos horas se añadió NaOH acuoso 1N, seguido de adición de acetato de etilo. Después de la filtración a través de celite, las capas se separaron, la

capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ con NH₃ 7N al 5-10% en metanol.

Ejemplo 389B

5

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)bencenosulfonamida

El Ejemplo 389A (370 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y se añadió NaH al 95% (200 mg). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (420 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando CH₂Cl₂ con NH₃ 7N al 6-10% en metanol, seguido de suspensión en éter dietílico y separación mediante filtración del producto sólido.

10

Ejemplo 389C

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-tetrahydro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il)oxi]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 389B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G, excepto que aquí se utilizó metanol al 5-7% en CH₂Cl₂ para la cromatografía. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,07 (s ancho, 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 ancho, 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).

20

25

Ejemplo 390

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

30

Ejemplo 390A

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 enfriar, el sólido se separó mediante filtración. El producto filtrado se sometió a destilación a vacío para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 390B

40

4-(4-morfolinobut-2-iniloxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 390A por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

45

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

50

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 390B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 4H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,12-2,20 (s ancho, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

55

Ejemplo 391

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-etilnil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

60

Ejemplo 391A

6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-((trisisopropilsilil)etilnil)piridin-3-sulfonamida

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 combinaron, se purgaron con nitrógeno y se agitaron durante 2 minutos. Se añadió (triiisopropil)acetileno (0,135 ml) y la mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno, se calentó a 60°C durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-30% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 391B

10 5-etilnil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 391A (0,205 g) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano) (0,906 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano) (1,8 mL) adicional y la mezcla se calentó a 40°C durante 45 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,253 g) sólido y se continuó calentando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y a continuación se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol al 0-2% en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 391C

20 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-etilnil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi}piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 391B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

30 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-iletoxi)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-indol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 388B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

40

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

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 385B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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).

50

Ejemplo 394

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

55

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 5-amino-2-metoxifenol por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 187A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

60 Ejemplo 395

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

El Ejemplo 103 (676 mg) y NaCNBH₃ (49 mg) se combinaron en ácido acético (10 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂/metanol 95/5. La capa orgánica se concentró y la sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10µ, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal bistrifluoroacetato. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,57 (s ancho, 1H), 9,70, 9,50 (ambos s muy ancho, total 2H), 8,57 (d, 1H), 8,20 (d ancho, 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 ancho, total 8H), 3,55 (v m ancho, 3H), 3,42 (t, 2H), 3,37 (v m ancho, 1H), 3,10 (m ancho, 2H), 2,80 (m, 6H), 2,20 (m ancho, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,82 (m ancho, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 396

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

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(piridin-3-ilamino)benzoato de metilo

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 enfriar 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 bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/metanol al 1% para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 396B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 396A por el Ejemplo 224C en el Ejemplo 224D.

Ejemplo 396C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 396B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,32 - 11,40 (s ancho, 1H), 9,21 - 9,39 (s ancho, 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 ancho, 2H), 3,02 - 3,12 (s ancho, 6H), 2,67 - 2,80 (m, 5H), 2,07 - 2,32 (m, 8H), 1,98 (s, 3H), 1,70 - 1,85 (s ancho, 1H), 1,41 (t, 3H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 397

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil)-2-(piridin-3-ilamino)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 396B por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,10 - 9,33 (s ancho, 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 ancho, 1H), 3,90 - 4,09 (m, 8H), 3,51 - 3,61 (m, 2H), 3,35 (m, 8H), 3,01 - 3,18 (s ancho, 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, 6H).

Ejemplo 398

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

Ejemplo 398A

éster metílico de ácido 4-Fluoro-2-(piridin-3-iloxi)-benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo y 3-hidroxipiridina por 5-hidroxiindazol en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 398B

- 10 éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(piridin-3-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 398A por el Ejemplo 20A 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 398B por el Ejemplo 1D 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-tetrahydro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 398C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 2H), 2,30-2,05 (m, 10H), 1,98 (s ancho, 2H), 1,92-1,67 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).
- 30

Ejemplo 399

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

35

Ejemplo 399A

5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

- 40 Un mezcla de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ol - 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 capa acuosa se neutralizó con HCl al 5%. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.
- 45

Ejemplo 399B

5-(2-(etoxicarbonil)-5-fluorofenoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

- 50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 399A por 5-hidroxiindazol 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

- 55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 399B por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.
- 60

Ejemplo 399D

ácido 2-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-

enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 399C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

5 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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 399D por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177

Ejemplo 399F

15 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

20 Un mezcla del Ejemplo 399E (0,058 g) y ácido trifluoroacético (1 mL) en diclorometano (10 mL) se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se recogió en acetato de etilo. A continuación se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-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, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25 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

30 Ejemplo 400A

éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-indazol-1-carboxílico y éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-indazol-2-carboxílico

35 Se añadió 4-hidroxiindazol (3,94 g) a tetrahidrofurano (250 mL) y se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,23 g), y la mezcla se agitó a 0°C durante cinco minutos. Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C utilizando un baño de hielo, y se añadió terc-butildimetilclorosilano (4,65 g). Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El volumen de disolvente se redujo a vacío, el residuo se filtró a vacío sobre un lecho de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo, y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadió acetonitrilo (200 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (7,06 g), y 4-(dimetilamino)piridina (0,359 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano (200 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 82 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días, el disolvente se eliminó a 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 de sodio anhidro. La mezcla se filtró a vacío sobre gel de sílice, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar una mezcla de los dos productos, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50 Ejemplo 400B

éster metílico de ácido 4-fluoro-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

55 El Ejemplo 400A (5,56 g) se añadió a diglima (200 mL), y se añadió terc-butóxido de potasio (1M 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 eliminó a 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 eliminó a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una mezcla acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. La sustancia se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% (en hexanos) aumentando a acetato de etilo al 40% (en hexanos).

60 Ejemplo 400C

éster metílico de ácido 2-(1H-Indazol-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El Ejemplo 400B (2,00 g) y piperazina (2,71 g) se añadieron a dimetilsulfóxido (60 mL) y se calentaron 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 acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío.

5 Ejemplo 400D
éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 218A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 400C por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

15 Ejemplo 400E
ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400D por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

20 Ejemplo 400F
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)sulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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).

30 Ejemplo 401
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)sulfonyl)benzamida

35 Ejemplo 401 A
N-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 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 ancho, 2 H), 2,19 (m, 2H), 2,00 (s ancho, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

45 Ejemplo 401B
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)sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 173B por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 401A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,05 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,28-2,16 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

55 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)sulfonyl)benzamida

60

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de trans-4-morfolin-4-il-ciclohexilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 401A por 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 189A. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,02 (s ancho, 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 ancho, 2H), 2,28-2,14 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 403

10 2-(1H-benzimidazol-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

Ejemplo 403A

15 4-fluoro-2-(3-fluoro-2-nitofenoxi)benzoato de metilo

A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g) en tetrahidrofurano (65 mL) se le añadió t-butóxido de potasio (1,979 g) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de 1,3-difluoro-2-nitrobenzeno (2,338 g) en tetrahidrofurano (15 mL). Después de 1 hora, la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se sofocó con agua (10 mL), se diluyó con salmuera (75 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (2x 75 mL). El producto bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 10, 20, 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 403B

2(3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)-2-mitrofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

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 bruto, aislado mediante concentración, se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 10, 25, y 65 % en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 403C

35 2-(2-amino-3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

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 2,04 atm y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon para eliminar el catalizador, y se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 403D

45 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 403C (1,25 g) en ortoformiato de trietilo (30 mL) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,75 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas, se sofocó mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio al 50% (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). El producto bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 25, 50, y 70% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 403E

55 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

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 bruto se aisló mediante concentración y, después de un tratamiento acuoso, se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de metanol al 5 y 10% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 403F

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 403E (430 mg) y el Ejemplo 218A (259 mg) en diclorometano (13 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (323 mg) en porciones. Después de agitar durante 42 horas, la reacción se sofocó lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (2 X 70 mL). El producto bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de metanol al 0, 2, 10% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 403G

ácido 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

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 de sodio (269 mg) en agua (3,0 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas y a continuación se concentró. El residuo se mezcló con agua (100 mL) y el pH se ajustó a aprox. 7 con ácido clorhídrico acuoso 1M. La mezcla se extrajo con metanol al 10 % en cloruro de metileno (10 X 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 403H

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-*N*-(3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

A una solución del Ejemplo 403G (200 mg), el 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 *N*¹-((etilimino)metilen)-*N*³,*N*³-dimetilpropano-1,3-diamina - ácido clorhídrico (96 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas y a continuación se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 80 y 100 % en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 403I

2-(1*H*-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-*N*-((3-nitro-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

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 eliminó. La reacción se agitó durante 18 horas y a continuación se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con tampón acetato de amonio en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, piridina-*d*₅) 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).

Ejemplo 404

N-((5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 404A

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A y el Ejemplo 306C por (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 404B

N-((5-cloro-6-[(4-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1*H*-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 404A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN ¹H (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) 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 ancho, 4H), 2,84 (s ancho, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 405

5 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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 404A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 55B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,86 (s ancho, 2H), 2,31 (s ancho, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,79-1,90 (m, 4H), 1,36 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15 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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 385B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,19 (s ancho, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,85-1,92 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25 Ejemplo 407

2-(1H-benzimidazol-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

30 Ejemplo 407A

(R)-1-(2, 2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

35 A una solución de (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *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 bruto se purificó sobre gel de sílice y se eluyó con un gradiente escalonado de metanol al 0, 2, y 5 % en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

40 Ejemplo 407B

(R)-1-(2, 2-difluoroetil)pirrolidin-3-amina

45 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, 4M en dioxano (5,24 mL). La reacción se agitó durante 3 horas, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 407C

50 (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 bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de metanol al 0,5, 2,5, y 5 % en cloruro de metileno para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 407D

60 (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 por medio de la sustitución del Ejemplo 407C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 403H.

Ejemplo 407E

2-(1H-benzimidazol-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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 407D por el Ejemplo 403H en el Ejemplo 403I. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) 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-benzimidazol-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

Ejemplo 408A

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)-N-([4-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 403H.

Ejemplo 408B

2-(1H-benzimidazol-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 408A por el Ejemplo 403H en el Ejemplo 403I. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) 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 - 1,92 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

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

Ejemplo 409A

metanosulfonato de (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilo

Un 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 CH_2Cl_2 (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 proporcionar el producto.

Ejemplo 409B

2-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metil)isoindolino-1,3-diona

Un mezcla del Ejemplo 409A (1,8 g) y ftalimiduro de potasio (2,356 g) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se calentó a 150°C durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

Ejemplo 409C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina

Un mezcla del Ejemplo 409B (1,4 g) e hidrazina (1,548 mL) en etanol (40 mL) se calentó a 70°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se suspendió con CH_2Cl_2 (200 mL) y el sólido se eliminó mediante filtración. El

producto filtrado se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol/NH₄OH 100:5:1 como eluyente para proporcionar el producto.

Ejemplo 409D

5

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Un mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,44 g), el Ejemplo 409C (0,266 g), y trietilamina (1,11 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) se calentó a 70°C durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

10

Ejemplo 409E

15 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 409D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 4H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,32 (s ancho, 4H), 2,17 (s ancho, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,75-1,83 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

20

Ejemplo 410

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

Ejemplo 410A

30

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 ácido nítrico (humeante) (6 mL) gota a gota a lo largo de 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 enfriar, la mezcla de reacción se vertió en hielo (200 g), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 410B

40

2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

Un 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 enfriar, 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 mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 1:9 acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

45

Ejemplo 410C

50

Un 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 ésta se agitó durante otras 3 horas. El sólido de la mezcla de reacción se separó mediante filtración, y el producto filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:4 para proporcionar el compuesto del título.

55

Ejemplo 410D

60

cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo

Enfriando con hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4 mL) a lo largo de 20 minutos a agua (27 mL). La mezcla se agitó durante la noche durante 12 horas para proporcionar una solución que contenía SO₂. Por separado, el Ejemplo 410C (1,14 g) en dioxano (5 mL) se añadió a HCl concentrado (20 mL) a 0°C. La solución se agitó durante 5 minutos. A esta mezcla se le añadió nitrito de sodio (0,44 g) en agua (6 mL) gota a gota a 0°C. La solución se agitó a 0°C durante tres horas. Durante este tiempo, cualquier sólido formado se trituró con una varilla de vidrio para asegurarse de que el Ejemplo 410C reaccionaba completamente. A la solución que contenía SO₂ se le añadió cloruro de cobre(I) (0,115 g). A continuación, a esta solución se le añadió Ejemplo 410C diazotado a 0°C. La solución se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:20 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 410E

6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 410D por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo en el Ejemplo 329A.

Ejemplo 410F

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 410E por el Ejemplo 329A y el Ejemplo 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol 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 por medio de la sustitución del Ejemplo 410F por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 2H), 2,32 (s ancho, 4H), 2,18 (s ancho, 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 por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 432A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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 ancho 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

El (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (5 g) y trifluoruro de dietilaminoazufre (7,45 g) se agitaron en diclorometano (100 mL) durante 24 horas. La mezcla se sofocó con tampón de pH 7 (100 mL), y se vertió en éter (400 mL). La solución resultante se separó, y la capa orgánica se lavó dos veces con agua, y una vez con salmuera, y a continuación se concentró para proporcionar el producto bruto y fluoroolefina a una razón 3:2. El producto bruto se recogió en tetrahydrofurano (70 mL) y agua (30 mL), y se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (1,75 g), y OsO₄ (solución al 2,5% en peso en t-butanol), y la mezcla se agitó durante 24 horas. A continuación se añadió Na₂S₂O₃ (10 g), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó a continuación 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 bruto

se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 412B

5

(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, a continuación se concentró en tolueno, y se dejó a alto vacío durante 24 horas. El semisólido se recogió en éter/hexano y se filtró para proporcionar el producto en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

Ejemplo 412C

15 4-((4,4-difluorociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 412B por 1-(2-metoxietil)-piperidin-4-ilamina en el Ejemplo 189A.

20 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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 412C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,16 (s, 1H), 11,70 (s ancho, 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).

30

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

35

Ejemplo 413A

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y el Ejemplo 409C por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

40

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

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 413A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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 ancho, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (s ancho, 4H), 2,17 (s ancho, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

50

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

55

Ejemplo 414A

Cis-(4-metoxiciclohexil)metanol y Trans-(4-metoxiciclohexil)metanol

60

El 4-metoxiciclohexanocarboxilato de etilo (1 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con $LiAlH_4$ 1,0 N en THF (2 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se sofocó 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 separó mediante filtración. El producto filtrado

se recogió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.

Ejemplo 414B

5 5-cloro-6-((trans-4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A y el Ejemplo 414A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B. El isómero trans se aisló mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

Ejemplo 414C

15 Trans-N-({5-cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)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

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 414B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 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).

Ejemplo 415

25 2-(1H-benzimidazol-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]sulfonyl]benzamida

Ejemplo 415A

30 2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de 2-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 415B

4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

40 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 de sodio (20 mL). La solución se evaporó hasta sequedad y el sólido resultante se trituró con una solución de metanol al 10% en diclorometano varias veces. La evaporación de la solución orgánica produjo el compuesto del título.

Ejemplo 415C

4-((4-(2, 2-difluoroetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

50 A una solución del Ejemplo 415B (633 mg) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 mL) se le añadió carbonato de sodio (254 mg) y yoduro de 2,2-difluoroetilo (422 mg). Después de agitar 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 bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 415D

2-(1H-benzimidazol-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]sulfonyl]benzamida

60 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 415C por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H¹ (500 MHz, piridina-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

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

5

Ejemplo 416A

5-bromo-3-fluoro-2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y 5-bromo-2,3-difluoropiridina por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 416B

15 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

El Ejemplo 416A (0,658 g), terc-butilo carbamato de (0,300 g), acetato de paladio(II) (0,024 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,093 g) y carbonato de cesio (1,044 g) se combinaron en un vial de 20 mL con dioxano (10,7 ml). El vial se enjuagó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 20% en hexanos como eluyente.

20

Ejemplo 416C

25 cloruro de 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonilo

Enfriando con hielo, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,563 mL) a lo largo de 20 minutos a agua (9 mL). La mezcla se agitó durante 12 horas para proporcionar una solución que contenía SO₂. Por separado, el Ejemplo 416B (0,295 g) se añadió 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 con una solución de nitrito de sodio (0,065 g) en agua (2 mL) gota a gota a 0°C y se agitó a 0°C durante tres horas. La solución que contenía SO₂ se enfrió a 0°C, se trató sucesivamente con cloruro de cobre(I) (0,042 g) y la mezcla diazotada, y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo a continuación con acetato de etilo y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-10% en hexanos como eluyente.

35

Ejemplo 416D

5-fluoro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40 El Ejemplo 416C (0,08 g,) en isopropanol (2 mL) a 0°C se trató con hidróxido de amonio (1,70 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se suspendió en agua, se filtró, se enjuagó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 416E

45

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 416D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (400 MHz, piridina-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).

50

Ejemplo 417

55

2-(1H-benzimidazol-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

Ejemplo 417A

60

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)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 173C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 403H.

Ejemplo 417B

5 2-(1H-benzimidazol-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

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 417A por el Ejemplo 403H en el Ejemplo 403I. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

15 Ejemplo 418

2-(1H-benzimidazol-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

20 Ejemplo 418A

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-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-nitrofenilsulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 21A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 403H.

Ejemplo 418B

30 2-(1H-benzimidazol-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

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 418A por el Ejemplo 403H en el Ejemplo 403I. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

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

Ejemplo 419A

45 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 El 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil 4-etilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 mL) a 0°C se trató con una solución 1 N de $LiAlH_4$ en tetrahidrofurano (2,54 mL), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se trató sucesivamente gota a gota 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 eliminó mediante filtración a través de un lecho de tierra de diatomeas enjuagando con acetato de etilo. El producto filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

55 Ejemplo 419B

4-([3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 419A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 419C

2-sal de ácido trifluoroacético de 5-cloro-6-([4-fluoropiperidin-4-il]metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 419B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 419D

5

5-cloro-6-((1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 419C (0,166 g) en acetonitrilo (3,00 mL) se trató con 2-cloroacetnitrilo (0,027 g) y carbonato de sodio (0,064 g), se calentó a 60°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol de 0 a 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.

10

Ejemplo 419E

15 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 419D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H¹ (400 MHz, piridina-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).

20

Ejemplo 420

25

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 420A

30

5-cloro-6-((tetrahydrofurano-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A y (tetrahydrofurano-3-il)metanol por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

35

Ejemplo 420B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahydrofurano-3-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

40

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 420B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H¹ (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 ancho, 4H), 2,89 (s ancho, 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).

45

Ejemplo 421

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

50

Ejemplo 421A

6-((trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-5-cloropiridin-3-sulfonamida

55

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A y trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexilmetanol, sintetizado de acuerdo con el procedimiento referido en el documento WO 2008/124878 (Página 100), por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

60

Ejemplo 421B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 421A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177, después de la eliminación del grupo *tert*-butildimetilsililo con ácido trifluoroacético. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 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

10 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

Ejemplo 422A

15 (R)-3-(3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 387B.

20 Ejemplo 422B

Sal hidrocioruro de (R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

25 El Ejemplo 422A (480 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) seguido de la adición de cloruro de hidrógeno en una solución en dioxano (4M, 2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 422C

30 (R)-5-cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

35 Una mezcla de reacción del Ejemplo 422B (353 mg), 1,1-difluoro-2-yodoetano (268 mg) y Na_2CO_3 (283 mg) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. La sustancia bruta se purificó con metanol al 2,5-3%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 422D

40 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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 422C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN ^1H (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

50 2-(1H-benzimidazol-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

55 (S)-2-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de (S)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo por 4-hidroximetil-tetrahidropirano en el Ejemplo 387B.

60 Ejemplo 423B

(S)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 423A por el Ejemplo 415A en el Ejemplo 415B.

Ejemplo 423C

(S)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

5 A una solución del Ejemplo 423B (0,32 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 mL) se le añadió carbonato de sodio (0,165 g) e hidrocloreuro de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,40 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con Na₂CO₃ acuoso al 5% (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano saturado con amoníaco para proporcionar el compuesto del título.

10

Ejemplo 423D

2-(1*H*-benzimidazol-4-iloxi)-*N*-[(5-cloro-6-((2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

15

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 423C por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridina-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).

20

Ejemplo 424

2-(1*H*-benzimidazol-4-iloxi)-*N*-[(5-cloro-6-((2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

25

Ejemplo 424A

(*R*)-2-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

30

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de (*R*)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo por 4-hidroximetil-tetrahidropirano en el Ejemplo 387B.

Ejemplo 424B

(*R*)-5-cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

35

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 424A por el Ejemplo 415A en el Ejemplo 415B.

Ejemplo 424C

(*R*)-5-cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 424B por el Ejemplo 423B en el Ejemplo 423C.

45

Ejemplo 424D

2-(1*H*-benzimidazol-4-iloxi)-*N*-[(5-cloro-6-((2*R*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

50

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 424C por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN ¹H (500 MHz, piridina-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).

55

Ejemplo 425

N-[(5-cloro-6-((2*S*)-4-(*N,N*-dimetilglicil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1*H*-indazol-4-iloxi)benzamida

60

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 423C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un sistema Waters Preparative LC4000 con una columna C18 Phenomenex Luna y una fase móvil de agua-acetonitrilo tamponada con acetato de

amonio. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

5 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

10 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 424C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G, y se purificó mediante HPLC de fase inversa utilizando un sistema Waters Preparative LC4000 con una columna C18 Phenomenex Luna y una fase móvil de agua-acetonitrilo tamponada con acetato de amonio. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

20 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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 4H), 2,91 (s ancho, 2H), 2,36-2,40 (ancho, 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).

30 Ejemplo 428

2-(1H-benzimidazol-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 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

40 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 estuvo seguido 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 se templaba a temperatura ambiente. La reacción se sofocó mediante la adición de hielo (150 mL) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La mezcla se diluyó adicionalmente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL) y cloruro de metileno (200 mL). La capa orgánica se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 0, 10, 25, y 100% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 428B

50 (R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 A una solución de (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de *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 bruto se aisló mediante concentración y la sustancia se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 30, 50, y 75 % en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 428C

60 (R)-3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

Una suspensión del Ejemplo 428B (2,018 g) en diclorometano anhidro (25 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió 2,2,2-ácido trifluoroacético (20 mL). Después de agitar 15 minutos, el baño de hielo se retiró y se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se

disolvió en agua y se alcalinizó con una solución acuosa de carbonato de sodio. La mezcla se extrajo repetidamente con metanol al 10 % en cloruro de metileno y los extractos orgánicos se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 428D

(R)-4-(1-(cianometil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 A una solución del Ejemplo 428C (440 mg) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 mL) se le añadió carbonato de sodio (132 mg). A la suspensión resultante se le añadió 2-bromoacetoniitrilo (0,077 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La sustancia bruta se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de metanol al 0,5, 2,5, y 5% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 428E

2-(1H-benzimidazol-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

20 A una solución del Ejemplo 428D (82,6 mg) en tetrahidrofurano (7 mL) se le añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[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 agitar durante 18 horas, el producto bruto se aisló mediante concentración y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con tampón acetato de amonio en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) 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).

30 Ejemplo 429

2-(1H-benzimidazol-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

35 Ejemplo 429A

(R)-4-(1-(2-(2-metoxietoxi)etil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano por 2-bromoacetoniitrilo en el Ejemplo 428D.

Ejemplo 429B

45 2-(1H-benzimidazol-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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 429A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 430

55 2-(1H-benzimidazol-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

Ejemplo 430A

60 R)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo por 2-bromoacetoniitrilo en el Ejemplo 428D.

Ejemplo 430B

2-(1H-benzimidazol-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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 430A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) 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

2-(1H-benzimidazol-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 431 A

4-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de 2-bromo-acetonitrilo por yoduro de 2,2-difluoroetilo en el Ejemplo 415C a temperatura ambiente.

Ejemplo 431B

2-(1H-benzimidazol-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

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 431A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 432

2-(1H-benzimidazol-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

Ejemplo 432A

4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

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 que se enfriara a temperatura ambiente. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0,377 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con una solución acuosa al 5% de Na_2CO_3 (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5% y 10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 432B

2-(1H-benzimidazol-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

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 432A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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-benzimidazol-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 por medio de la sustitución de oxetan-3-ona por (1-etoxiciclopropoxi)-trimetilsilano en el Ejemplo 432A.

Ejemplo 433B

2-(1H-benzimidazol-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 por medio de la sustitución del Ejemplo 433A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

El Ejemplo 422B (278 mg) y 1,3-difluoropropan-2-ona (94 mg) se suspendieron en dicloroetano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (1,5 mL) hasta que se formó una suspensión lechosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (424 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y la sustancia bruta 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 por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 434A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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, 3,05Hz, 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 (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,500 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,278 g) en diclorometano (5 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,853 g). Después de agitar durante una hora, la reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (25 mL), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo resultante se trató con HCl (4,0M en 1,4-dioxano, 4 mL) y metanol (1 mL) y se agitó durante una hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 435B

(R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

A 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,272 g) y el Ejemplo 435A (0,195 g) en tetrahidrofurano (3,0 mL) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,512 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante seis horas, la reacción se concentró, se cargó en gel de sílice (Reveleris 40 g) y el producto se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo al 25-100%/hexanos a lo largo de 30 minutos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 435C

éster metílico de 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

El Ejemplo 400D (1000 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (12 mL) y se añadió hidruro de sodio (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 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30-50% en hexanos.

Ejemplo 435D

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 435E

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]-benzoil}-4-[(R)-1-(2-fluoro-1-fluorometil-etil)-pirrolidin-3-ilamino]-3-nitro-benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 435B por el Ejemplo 1F 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

El Ejemplo 435E (103 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (1,8 mL) y agua (0,2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los disolventes se eliminaron a vacío, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (2 mL) y se trató con hidróxido de sodio 1M (1 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el disolvente se eliminó a vacío. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,09 s ancho (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 ancho (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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-ciclopropil-piperidin-4-ilamina por 1-(2-metoxi-etil)-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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 436A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 436C

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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 436B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,05 s ancho 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,77 s ancho 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 ancho 1H), 6,17 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,12 s ancho 4H), 2,92 (m, 2H), 2,76 s ancho 2H), 2,21 (m, 8H), 1,97 s ancho 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 ancho 2H).

Ejemplo 437

20 2-(1H-benzimidazol-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]sulfonyl]benzamida

Ejemplo 437A

25 (R)-2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (R)- 2-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

30 Ejemplo 437B

(S)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 437A por el Ejemplo 415A en el Ejemplo 415B.

Ejemplo 437C

40 (R)-4-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 437B por el Ejemplo 423B en el Ejemplo 423C.

Ejemplo 437D

45 2-(1H-benzimidazol-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]sulfonyl]benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 437C por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

55 Ejemplo 438

2-(1H-benzimidazol-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]sulfonyl]benzamida

60 Ejemplo 438A

(S)-2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (S)- 2-(aminometil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 438B

5

(R)-4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 438A por el Ejemplo 415A en el Ejemplo 415B.

10

Ejemplo 438C

(S)-4-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 438B por el Ejemplo 423B en el Ejemplo 423C.

Ejemplo 438D

20 2-(1H-benzimidazol-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]sulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 438C por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

30

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)amino]fenil]sulfonyl)benzamida

Ejemplo 439A

35

3-nitro-4-((tetrahydrofurano-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (tetrahydrofurano-3-il)metilamina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

40

Ejemplo 439B

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)amino]fenil]sulfonyl)benzamida

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 439A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

50

Ejemplo 440

Trans-2-(1H-benzimidazol-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]sulfonyl)benzamida

55

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 311B por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

60

Ejemplo 441

2-(1H-benzimidazol-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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 409D por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

10 Ejemplo 442

2-(1H-benzimidazol-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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 416D por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

20 Ejemplo 443

2-(1H-benzimidazol-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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 404A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

30 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

35 Ejemplo 444A

(R)-5-cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 445B por el Ejemplo 422B en el Ejemplo 434A.

Ejemplo 444B

45 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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 444A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

55 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

60 (R)-3-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 387B.

Ejemplo 445B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 445A por el Ejemplo 422A en el Ejemplo 422B.

Ejemplo 445C

- 10 (R)-5-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 445B por el Ejemplo 422B en el Ejemplo 422C.

- 15 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

- 20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 445C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

25

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

30

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)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 311B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 446B

40

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

- 45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 446A por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,08 s ancho 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 ancho 2H), 2,30-2,13 (m, 8H), 2,02 (m, 2H), 1,97, s ancho 2H), 1,80 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 447

50

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 447A

55

N-(4-(4-([2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enil]metil]-piperazin-1-il)-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoil]-4-([1,4]dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 297A por el Ejemplo 1F 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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 447A por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,04 s ancho 1H), 8,07 s ancho 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 ancho 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 ancho 4H), 2,80 (m, 2H), 2,38-2,13 (m, 6H), 1,97 s ancho 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

10 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

15 Ejemplo 448A

amiduro de ácido 5-cloro-6-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-sulfónico

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 1-ciclopropil-piperidin-4-ilamina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina y el Ejemplo 387A por 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 189A.

Ejemplo 448B

25 4-{4-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indazol-4-iloxi]-benzoilamiduro de ácido 5-cloro-6-(1-ciclopropil-piperidin-4-ilamino)-piridin-3-sulfónico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 448A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

30 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

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 448B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,03 s ancho 1H), 8,18 (d, 1H), 7,79 s ancho 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 ancho 1H), 6,19 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,75 s ancho 2H), 2,37-2,10 (m, 9H), 1,97 s ancho 2H), 1,78 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,42 (d, 2H), 0,33 s ancho 2H).

40

Ejemplo 449

2-(1H-benzimidazol-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

45

Ejemplo 449A

5-cloro-6-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)piridin-3-sulfonamida

50 Un 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 bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, que se eluyó con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 449B

55

2-(1H-benzimidazol-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

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 449A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 450

2-(1H-benzimidazol-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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 336A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 451

2-(1H-benzimidazol-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

Ejemplo 451A

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

20 A una solución de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,26 g) y 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (0,802 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,22 g) y 4-dimetilaminopiridina (35 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas y después de enfriar se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y $NaHCO_3$ acuoso. El producto bruto se aisló mediante concentración de la capa orgánica y se purificó sobre gel de sílice, que se eluyó con amoníaco metanólico al 5% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 451B

30 2-(1H-benzimidazol-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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 451 A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 452

40 Trans-2-(1H-benzimidazol-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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 204A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 453

50 2-(1H-benzimidazol-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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 174A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 454

60 2-(1H-benzimidazol-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 88A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

2-(1H-benzimidazol-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)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 455A

(R)-4-((4-(2-(2-metoxietoxi)etil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 437B por el Ejemplo 415B y bromuro de 2-(2-metoxietoxi)etilo por yoduro de 2,2-difluoroetilo en el Ejemplo 415C.

Ejemplo 455B

2-(1H-benzimidazol-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)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 455A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

2-(1H-benzimidazol-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)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 412C por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

N-((4-((4-acetilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

Ejemplo 457A

4-((4-acetilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una solución del Ejemplo 415B (145 mg) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (120 μ l) en diclorometano anhidro (5 mL) y *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió con un baño de hielo y se añadió gota a gota anhídrido acético (56 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró con agua. El sólido resultante se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 457B

N-((4-((4-acetilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 457A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(metilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

5

Ejemplo 458A

4-((4-(metilsulfonyl)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloruro de metanosulfonyl por anhídrido acético en el Ejemplo 457A.

Ejemplo 458B

15 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(metilsulfonyl)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 458A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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

25

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

Ejemplo 459A

30

4-fluoro-4-((5-sulfamoyl-3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 410E por el Ejemplo 329A y el Ejemplo 419A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 459B

6-([4-fluoropiperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 459A por el Ejemplo 422A en el Ejemplo 422B.

Ejemplo 459C

45 6-([1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 459B por el Ejemplo 422B en el Ejemplo 434A.

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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 459C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

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-ilmetil)amino]fenil]sulfonyl)-2-fenoxibenzamida

ES 2 609 607 T3

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C por el Ejemplo 18G. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,87 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 8,58 (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).

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]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 461A

5-cloro-6-(2-(tetrahidrofurano-2-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del 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

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 461A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177C. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 ancho, 2H), 2,33 (s ancho, 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).

Ejemplo 462

Trans-2-(1H-benzimidazol-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

Ejemplo 462A

2-(trans-4-(aminometil)ciclohexil)acetonitrilo

A una solución de (trans-4-(cianometil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (500 mg) en diclorometano (5 mL) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (3 mL) a 0°C. La mezcla se templó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora. El compuesto del título se obtuvo mediante concentración.

Ejemplo 462B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 462A por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 462C

Trans-2-(1H-benzimidazol-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 462B por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 463

2-(1H-benzimidazol-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

Ejemplo 463A

5

(4,4-difluorociclohexil)metanol

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,24 g) en éter dietílico (15 mL) se 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 acuoso 4N (0,24 mL), y agua (0,72 mL). La reacción se diluyó con éter dietílico (40 mL) y se agitó con sulfato de sodio durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 463B

5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 463A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 463C

25 2-(1H-benzimidazol-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 463B por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) 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

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

Ejemplo 464A

40 3-cloro-4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3,4-diclorobencenosulfonamida por el Ejemplo 329A y el Ejemplo 306C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 464B

45 N-(3-cloro-4-((4-fluorotetrahydro-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

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 464A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 464C

55 N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxifenil}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 por medio de la sustitución del Ejemplo 464B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

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

Ejemplo 465A

5 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400C por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo y el Ejemplo 145E por el Ejemplo 27C en el Ejemplo 1A.

10 Ejemplo 465B

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

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 465A por el Ejemplo 400D en el Ejemplo 435C.

Ejemplo 465C

20 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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 465B por el Ejemplo 175D en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 465D

30 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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 465C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 404A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H.

35 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

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 465D por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F, excepto que aquí el compuesto final se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, seguido de cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 98/2. RMN H¹ (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 ancho, 4H), 2,98 (s muy ancho, 2H), 2,35 (v m ancho, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

45 Ejemplo 466

50 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

Ejemplo 466A

55 5-bromo-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 466B

60 5-ciano-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 466A por el Ejemplo 329A 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-iletoksi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 466B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177C. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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 por medio de la sustitución de (1R,3R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-amina por 1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilamina 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 por medio de la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 467A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,47 (s ancho, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,43 (s ancho, 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 ancho, 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-trimetilbicyclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

Ejemplo 468A

2-fenoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)benzoato de metilo

El 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,18 g), 4-fluoro-2-fenoxibenzoato de metilo (1,85 g), y K_2CO_3 (1,14 g) se agitaron a 125°C en dimetilsulfóxido (25 mL) durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en 300 mL agua, se extrajo tres veces con éter, y los extractos en éter se combinaron, se enjuagaron tres veces con agua, y salmuera, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-30% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 468B

4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

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 bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 25% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 468C

2-fenoxi-4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)piperidin-1-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 468B (0,99 g) y (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]heptan-3-amina (0,51 mL) se sometieron a reflujo en 200 mL metanol en una trampa Dean-Stark durante 24 horas. El disolvente se separó por ebullición hasta un volumen de 75 mL, y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió $NaBH_4$ (0,115 g) y la mezcla se agitó

durante 30 minutos. La reacción se sofocó con 10 mL agua, se concentró parcialmente, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando trietilamina al 1% en acetato de etilo como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 468D

2-fenoxi-4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]heptan-3-il)propanamido)piperidin-1-il)benzoato de metilo

10 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 utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 468E

ácido 2-fenoxi-4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]heptan-3-il)propanamido)piperidin-1-il)benzoico

20 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 468D por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 468F

25 N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-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

30 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 468E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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).

Ejemplo 469

35 N-((4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-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

40 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 468E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) 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

45 N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-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

50 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

55 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 utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 470B

60 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 por medio de la sustitución del Ejemplo 470A por el Ejemplo 1D 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-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

5 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 470B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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).

10 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-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

15 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 470B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (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).

20 Ejemplo 472

4-[4-(2-(((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]amino)benzilo)piperazin-1-il]-N-((4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

25 Ejemplo 472A

30 El 4-fluoro-2-fenoxibenzoato de etilo (600 mg) y piperazina (596 mg) se disolvieron en dimetilsulfóxido anhidro y se calentaron a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 472B

35 El Ejemplo 472A (400 mg), 1-(bromometil)-2-nitrobenzato (277 mg) y carbonato de sodio (408 mg) se suspendieron en N,N-dimetilformamida anhidra (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 de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 10-40%/hexano proporcionó el compuesto del título.

40 Ejemplo 472C

45 Una solución del Ejemplo 472B (0,6 g) en metanol (20 ml) se añadió a Ra-Ni, el disolvente se lavó (0,480 g) en una botella de presión de 250 mL y se agitó durante 3 horas a 2,04 atm a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 472D

50 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de (1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 472C por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 472E

55 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 472D por el Ejemplo 175D en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 472F

60 4-[4-(2-(((1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]amino)benzilo)piperazin-1-il]-N-((4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 472E por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 s ancho 1H), 9,90 s ancho 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

5 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

10 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 472E por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,61 s ancho 1H), 9,38 s ancho 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

15 4-{4-[2-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)bencilo]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 474A

20 El 2-fluorobenzaldehído (264 mg), (1S,5S)-3-azabicyclo[3,2,2]nonano (500 mg) y carbonato de sodio (846 mg) se suspendieron en dimetilsulfóxido anhidro (3mL). La mezcla de reacción se calentó a 135°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna con acetato de etilo al 0-10%/hexano proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 474B

30 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 474A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 113A por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 474C

35 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 474B por el Ejemplo 175D en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 474D

40 4-{4-[2-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)bencilo]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-fenoxibenzamida

45 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 474C por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,74 s ancho 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), 4,45s ancho 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

50 4-{4-[2-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)bencilo]piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)benzamida

55 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 474C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 163A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,78 s ancho 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

60 4-{4-[2-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)bencilo]piperazin-1-il)-2-fenoxi-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 474C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,19 s ancho 1H), 9,83 s ancho 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

4-{4-[2-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)bencilo]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil}-2-fenoxibenzamida

5 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 474C por el Ejemplo 27G y el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 27H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,77 s ancho 1H), 10,04 s ancho 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

15 4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencilo}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 478A

20 éster terc-butílico de ácido 4-(4-metoxicarbonil-3-fenoxi-fenil)-piperazino-1-carboxílico

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de éster terc-butílico de ácido piperazino-1-carboxílico por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 478B

25 éster terc-butílico de ácido 4-(4-carboxi-3-fenoxi-fenil)-piperazino-1-carboxílico

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 478A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 478C

30 éster terc-butílico de ácido 4-(4-{3-Nitro-4-[(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonilaminocarbonil}-3-fenoxi-fenil)-piperazino-1-carboxílico

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 478B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 478D

40 3-Nitro-N-(2-fenoxi-4-piperazin-1-il-benzoil)-4-[(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 478C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B para aislar el compuesto del título en forma de la sal de ácido mono trifluoroacético.

Ejemplo 478E

45 éster (4R,7S)-(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metano-inden-5-ílico) de ácido trifluorometanosulfónico

50 La (4R,7R)-octahidro-4,7-metano-inden-5-ona (2,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (25 mL) y se enfrió a -78°C utilizando un baño de alcohol isopropílico/hielo seco. Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)-amiduro de sodio (1M en tetrahidrofurano, 14,65 mL). Se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente, se agitó durante una hora, se enfrió a -78°C utilizando un baño de alcohol isopropílico/hielo seco, y se añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (5,23 g). Se dejó que la solución se templara 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 eliminó a vacío.

Ejemplo 478F

(4R,7S)-2-(2,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-1H-4,7-metano-inden-5-il)-benzaldehído

60 El Ejemplo 478E (941 mg), ácido 2-formilfenilborónico (600 mg), y fosfato de potasio tribásico (1416 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (20 mL). La solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadió tetrakis(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 sobre

sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% (hexanos).

Ejemplo 478G

5 4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencilo}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}-2-fenoxibenzamida

10 El Ejemplo 478D (200 mg), el Ejemplo 478F (74 mg), y resina de cianoborohidruro de sodio (2,15 mmoles/g, 144 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (3 mL) y ácido acético (0,7 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando metanol al 5% (diclorometano) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal de ácido mono acético. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,94 s ancho 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 ancho 4H), 2,73 s ancho 1H), 2,63 s ancho 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

20 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)sulfonil}-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 479A

25 4-(4-(metoxicarbonil)-3-fenoxifenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de piperazino-1-carboxilato de terc-butilo por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1D.

Ejemplo 479B

ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 479A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 479C

4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazino-1-carboxilato de terc-butilo

40 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 479B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 479D

45 N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxi-4-(piperazin-1-il)benzamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 479C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 479E

50 2-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazin-1-il)metil)ácido fenilborónico

55 El Ejemplo 479D (213 mg), ácido 2-formilfenilborónico (54 mg), y resina de cianoborohidruro de sodio (2,38 mmoles/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 mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con ácido acético al 1% y metanol al 10% en diclorometano.

Ejemplo 479F

60 hidrocloreto de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabicyclo[3,2,1]octano

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de 5-bromotiofeno-2-carbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído e hidrocloreuro de 8-azabicyclo[3,2,1]octano por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

5 Ejemplo 479G

4-(4-(2-(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

10 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. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de metanol al 1%/diclorometano a metanol al 5%/diclorometano. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,33 (m, 2H), 7,64 (m, 15 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).

20 Ejemplo 480

4-[4-(2-(5-[(1R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]tien-2-il)benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

25 Ejemplo 480A

2-fenoxi-4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)benzoato de metilo

30 El 4-fluoro-2-fenoxibenzoato de metilo (2 g) y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,279 g) se combinaron en dimetilsulfóxido (12 mL) en un matraz de fondo redondo de 250 mL. Se añadió carbonato de sodio (1,291 g). El matraz de reacción se selló y se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó abundantemente con agua y con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener el producto deseado.

35 Ejemplo 480B

4-(4-oxopiperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

40 El Ejemplo 480A se recogió en ácido acético (30%, 20 mL) y tetrahydrofurano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante la noche. El volumen se redujo a vacío y el residuo se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el producto deseado.

Ejemplo 480C

45 4-(4-(2-bromobenciliden)piperidin-1-il)-2-fenoxibenzoato de metilo

Se calentó a 70°C dimetilsulfóxido (22,88 mL) con hidruro de sodio (0,332 g) durante 1 hora, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bromuro de (2-bromobencil)trifenilfosfonio (3,40 g) en varias porciones, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación 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 a lo largo del fin de semana. La reacción se aciduló con una solución acuosa 1M de HCl y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron abundantemente con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo 0-20% en hexanos.

55 Ejemplo 480D

2-fenoxi-4-(4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benciliden)piperidin-1-il)benzoato de metilo

60 El Ejemplo 480C (259 mg), bis(pinacolato)diboro (206 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) diclorometano (22 mg), y acetato de potasio (159 mg) se combinaron en dimetilsulfóxido (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 abundantemente con agua y con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío. El sólido bruto se lavó con hexanos y con hexanos/éter (2:1) para obtener el producto deseado.

Ejemplo 480E

ácido 4-(4-(2-(5-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)enciliden)piperidin-1-il)-2-fenoxibenzoico

5 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 480D por el Ejemplo 479E en el Ejemplo 479G.

Ejemplo 480F

10 4-(4-(2-(5-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)enciliden)piperidin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

15 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 480E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido - d_6) δ 11,54 (s, 1H), 9,36 (s ancho, 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 ancho, 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).

Ejemplo 481

20 4-[4-(3-(5-((1R,5S)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilmetil)tien-2-il)encilo)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 481 A

25 ácido 3-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-3-fenoxifenil)piperazin-1-il)metil)fenilborónico

30 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución de ácido 3-formilfenilborónico por ácido 2-formilfenilborónico en el Ejemplo 479E.

Ejemplo 481B

35 4-(4-(3-(5-(8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)encilo)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

40 Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 481A por el Ejemplo 479E en el Ejemplo 479G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,76 (s ancho, 1H), 9,55 (s ancho, 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).

Ejemplo 482

45 N-((5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 482A

(4,4-difluorociclohexil)metanol

50 Se suspendió hidruro de litio y aluminio (0,24 g) en éter dietílico (15 mL), se añadió gota a gota 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (1,0 g) en éter dietílico (2 mL), y la reacción se agitó 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 acuoso 4N (0,24 mL), y agua (0,72 mL). Se añadieron Na_2SO_4 y éter dietílico (40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La filtración a través de tierra de diatomeas y la concentración del producto filtrado proporcionaron el compuesto del título que se utilizó sin purificación.

Ejemplo 482B

60 5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 482A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 482C

N-(5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-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

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 482B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 435D por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H.

Ejemplo 482D

10 N-((5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 482C por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,12 (s ancho, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,24 (s ancho, 4H), 3,00 (s muy ancho, 2H), 2,45 (s muy ancho, 4H), 2,20 (m ancho, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,90 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 483

20 N-((6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metoxi]-5-cloropiridin-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 483A

25 Trans-N-(bis(4-metoxifenil)metil)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamida

30 A una solución de bis(4-metoxifenil)metanamina (846 mg), ácido trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico (500 mg), y trietilamina (1,322 mL) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió reactivo de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloitris(dimetilamino)fosfonio (1,677 g). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, NaOH acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en un cartucho de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 0 - 100% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 483B

(1r,4r)-N-(bis(4-metoxifenil)metil)-4-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)ciclohexanocarboxamida

40 El Ejemplo 483A (1,2 g) y el Ejemplo 387A (0,711 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se trató con NaH (60%, 0,51 g) durante la noche. La reacción se sofocó con NH_4Cl acuoso y el valor de pH de la mezcla se ajustó a 4-5 con HCl acuoso diluido. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, y se eluyó con acetato de etilo al 20% - 30% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 483C

N-((6-((trans-4-(bis(4-metoxifenil)metilcarbamoil)ciclohexil)metoxi)-5-cloropiridin-3-ilsulfonil)-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

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 435D y el Ejemplo 483B, respectivamente.

Ejemplo 483D

55 N-((6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metoxi]-5-cloropiridin-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 El Ejemplo 483C (500 mg) en diclorometano (10 mL) se trató con agua (1 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC Gilson de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo al 40% - 70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa a lo largo de 40 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con $NaHCO_3$ y se extrajeron con diclorometano. La capa de diclorometano se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,03 - 7,12 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H),

4,20 (d, 2H), 3,14 - 3,26 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,30 - 2,47 (m, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,02 - 2,09 (m, 1H), 1,98 (s, 2H), 1,71 - 1,89 (m, 5H), 1,31 - 1,46 (m, 4H), 1,03 - 1,16 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 484

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

Ejemplo 484A

10 trans-4-(aminometil)ciclohexanocarbonitrilo

A una solución de (trans-4-cianociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (500 mg) en diclorometano (10 mL) se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 484B

20 4-((trans-4-cianociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Un mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (347 mg) y el Ejemplo 484A (300 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con trietilamina (1,4 mL) durante la noche y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 484C

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

30 Un mezcla de 4-dimetilaminopiridina (115,0 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (51,4 mg), el Ejemplo 435D (165 mg) y el Ejemplo 484B (96 mg) en diclorometano (6 mL) se agitó durante la noche. A esta mezcla se le añadió ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC Gilson de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo al 40% - 70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa a lo largo de 40 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. La capa de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 - 7,14 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 1H), 2,21 (d, 6H), 1,94 - 2,08 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,58 - 1,71 (m, 1H), 1,36 - 1,54 (m, 4H), 0,98 - 1,12 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 485

45 N-((5-cloro-6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]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 485A

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 2-(1H-imidazol-1-il)etanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 485B

55 N-(6-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-5-cloropiridin-3-il)sulfonil)-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 485A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 485C

N-((5-cloro-6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 485B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 4,65 (t, 2H), 4,50 (t, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,88 s ancho 2H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,14-1,23 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 486

10 N-((5-cloro-6-[(1-metil-1H-imidazol-5-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 486A

15 5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 486B

20 N-(5-cloro-6-((1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-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

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 486A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 486C

30 N-((5-cloro-6-[(1-metil-1H-imidazol-5-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 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 486B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,04-7,07 (m, 4H), 6,77 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,12 (dd, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 54H), 2,87 s ancho 2H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 487

40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 487A

45 5-bromo-3-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 5-bromo-2,3-difluoropiridina por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 487B

50 5-fluoro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 487A por el Ejemplo 416A en el Ejemplo 416B.

55 Ejemplo 487C

cloruro de 5-fluoro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonilo

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 487B por el Ejemplo 416B en el Ejemplo 416C.

Ejemplo 487D

5-fluoro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 487C por el Ejemplo 416C en el Ejemplo 416D.

5
Ejemplo 487E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-fluoro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 487D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

15
Ejemplo 487F

El Ejemplo 487E (0,195 g) se trató con ácido trifluoroacético (2,311 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en dioxano (3,0 mL), se trató con NaOH 1N (2,0 mL), y se agitó durante 3 días. Se añadió NaOH 4N (1,0 mL) y se continuó agitando durante 4 horas. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NH₄Cl, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con metanol de 0 a 4% en CH₂Cl₂ como eluyente. El producto se disolvió en CH₃CN, se concentró y se secó en un horno de vacío a 80°C. RMN H¹ (400 MHz, piridina-d₅) δ 14,70 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,88 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,96 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,95 (m, 3H), 1,57 (dd, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

25
Ejemplo 488

30 N-{{5-cloro-6-(1,4-dioxan-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

Ejemplo 488A

35 6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloropiridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (1,4-dioxan-2-il)metanol por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

40
Ejemplo 488B

N-(6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-cloropiridin-3-ilsulfonil)-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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 488A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 488C

50 N-{{5-cloro-6-(1,4-dioxan-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 488B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,02-7,09 (m, 4H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,35-4,37 (m, 2H), 3,75-3,92 (m, 4H), 3,59-3,68 (m, 2H), 3,41-3,54 (m, 4H), 3,17 (s, 54H), 2,89 (s, 2H), 2,34 s ancho 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 490

60 N-{{5-cloro-6-[[4,4-difluoro-1-hidroxociclohexil]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 490A

1,1-difluoro-4-metilciclohexano

Se añadió butil litio (12,32 mL, solución 2,5 M en hexanos) a una solución de cloruro de metiltrifenilfosfonio (9,63 g) en tetrahidrofurano (50 mL) a 0°C, y la reacción se agitó durante 5 minutos. A continuación se añadió 4,4-difluorociclohexanona (3,76 g) en dioxano (150 mL), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente agua (3 mL), y a continuación hexano (150 mL), la reacción se filtró, y la solución se llevó a la siguiente etapa.

Ejemplo 490B

10 4,4-difluoro-1-(hidroximetil)ciclohexanol

A la solución del Ejemplo 490A se le añadió agua (75 mL), a continuación se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (6,4 mL, solución al 50% en agua) y OsO₄ (14,2 g, solución al 2,5% en peso en terc-butanol), y la reacción se agitó durante 96 horas a 50°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se trató con solución acuosa saturada Na₂S₂O₃ (100 mL) durante 30 minutos, y a continuación se aciduló con HCl acuoso concentrado. La solución se extrajo a continuación tres veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl acuoso 1M, y salmuera, y se concentraron. La mezcla bruta se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-100% en hexanos, y a continuación metanol al 5% en acetato de etilo para proporcionar el producto.

Ejemplo 490C

25 5-cloro-6-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 490B por tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 490D

30 N-((5-cloro-6-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Un mezcla de 4-dimetilaminopiridina (28 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (62 mg), el Ejemplo 435D (108 mg) y el Ejemplo 490C (55 mg) en diclorometano (4 mL) se agitó durante la noche. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50-100% en hexanos, y a continuación metanol al 5% en acetato de etilo como eluyente para proporcionar el producto protegido. Esta sustancia se recogió en fluoruro de tetrabutilamonio 1M (8 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 4 días a 50°C y se concentró. El residuo se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. La capa de diclorometano se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50-100% en hexanos, y a continuación metanol al 5% en acetato de etilo como eluyente para proporcionar el producto. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,05 (s ancho, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,12 (dd, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 491

50 N-((5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)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 491 A

55 5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (2,2-difluorociclopropil)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 491B

60 N-(5-cloro-6-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 491A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 491C

N-((5-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropil)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-ilo)benzamida

5 El Ejemplo 491B (0,196 g) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano) (2,000 mL), se calentó a 50°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se trató con una solución acuosa 1N de NaOH (2,0 mL). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo al 20-80%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. La sal de ácido trifluoroacético se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró, se suspendió en CH₃CN, se concentró de nuevo y se secó durante la noche en un horno de vacío a 80°C para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, piridina-d₅) δ 14,62 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,27 (m, 7H), 1,99 (s, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,38 (m, 3H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 492

20 N-((5-cloro-6-[(trans-4-cianociclohexil)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-ilo)benzamida

25 Una solución del Ejemplo 483D (50 mg) en dioxano (12 mL) y piridina (1,2 mL) se enfrió en un baño de hielo-agua. La mezcla se templó ligeramente retirando el baño de hielo y a continuación se añadió ácido trifluoroacético (0,3 mL). La reacción se agitó durante 1 hora y se sofocó con metanol y NaOH acuoso. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, y se eluyó con acetonitrilo al 40% - 70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa a lo largo de 40 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. La capa de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,02 - 7,11 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,59 - 2,71 (m, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,05 (dd, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 3H), 1,47 - 1,62 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,04 - 1,19 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 493

40 N-((5-cloro-6-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-ilo)benzamida

Ejemplo 493A

4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

45 4-(Hidroximetil)ciclohexanona (800 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se trató con cloruro de magnesio 3 M en tetrahidrofurano (6,24 mL) a 0°C. La reacción se templó a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y se sofocó con metanol y agua. La mezcla resultante se concentró y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Los precipitados se separaron mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 493B

55 5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 493A (970 mg) y el Ejemplo 387A (1,6 g) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se trataron con hidruro de sodio (1,8 g, 60%) a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se sofocó con agua. La mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso diluido, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa, y se eluyó con acetonitrilo al 30-45% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 493C

60 5-cloro-6-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 493A (970 mg) y el Ejemplo 387A (1,6 g) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se trataron con hidruro de sodio (1,8 g, 60%) a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se sofocó con agua. La mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso diluido, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa, y se eluyó con acetonitrilo al 30-45% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 493D

N-((5-cloro-6-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Un mezcla de 4-dimetilaminopiridina (175,0 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (82 mg), el Ejemplo 435D (251 mg) y el Ejemplo 493C (120 mg) en diclorometano (6 mL) se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en una solución 1 M en tetrahidrofurano de monohidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (11 mL) y la solución resultante se sometió a reflujo durante 9 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo al 40% - 70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa a l largo de 40 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. La capa de diclorometano se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03 - 7,11 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,21 (s, 4H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,63 - 1,78 (m, 1H), 1,50 - 1,62 (m, 4H), 1,36 - 1,49 (m, 4H), 1,20 - 1,34 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 494

N-((5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 494A

éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-indazol-1-carboxílico y éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-indazol-2-carboxílico

Se añadió 4-hidroxiindazol (3,94 g) a tetrahidrofurano (250 mL) y se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,23 g), y la mezcla se agitó a 0°C durante cinco minutos. Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales. La mezcla se enfrió de nuevo a 0°C utilizando un baño de hielo, y se añadió terc-butildimetilclorosilano (4,65 g). Se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El volumen de disolvente se redujo a vacío, el residuo se filtró a vacío sobre un lecho de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo, y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadieron acetonitrilo (200 mL), dicarbonato de di-terc-butilo (7,06 g), y 4-(dimetilamino)piridina (0,359 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (200 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 82 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días, el disolvente se eliminó a 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 de sodio anhidro. La mezcla se filtró a vacío sobre gel de sílice, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar una mezcla de los dos productos, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 494B

éster metílico de ácido 4-fluoro-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

El Ejemplo 494A (5,56 g) se añadió a diglima (200 mL), y se añadió terc-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano, 30,8 mL). La mezcla se agitó 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 eliminó a 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 eliminó a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una mezcla acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. La sustancia se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% (en hexanos) aumentando a 40% acetato de etilo (en hexanos).

Ejemplo 494C

éster metílico de ácido 2-(1H-Indazol-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El Ejemplo 494B (2,00 g) y piperazina (2,71 g) se añadieron a dimetilsulfóxido (60 mL) y se calentaron 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 acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío.

5

Ejemplo 494D

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

10 A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 mL), se le añadió gota a gota a 0°C 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g). Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 mL). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el producto.

15

Ejemplo 494E

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

20 El Ejemplo 494D (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(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 en éter combinada se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 494F

25

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

30 A una mezcla de LiBH₄ (13g), el Ejemplo 494E (53,8 g) y éter (400 mL), se le añadió lentamente metanol (25 mL) por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se sofocó con HCl acuoso 1N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3x 100mL). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

Ejemplo 494G

35

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

40 A una solución del Ejemplo 494F en diclorometano (120 mL) a 0°C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (17,7 g) y se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto bruto se filtró a través de un tapón de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 494H

45 éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

50 A diclorometano (60 mL) se le añadieron el Ejemplo 494C (2,500 g) y el Ejemplo 494G (2,029 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,804 g), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, la solución se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-50% en hexanos.

Ejemplo 494I

55

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

60 El Ejemplo 494H (300 mg) se disolvió en diclorometano (1,5 mL), se enfrió a 0°C, a continuación se añadieron trietilamina (0,22 mL) y cloruro de tritilo (145 mg). Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se colocó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 10-30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 494J

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

El Ejemplo 494I (0,591 g) se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL) y metanol (2 mL) y a la solución resultante se le añadió una solución acuosa 1M de LiOH (2,14 mL) y la reacción se calentó a 60°C durante 5 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua (10 mL), y a continuación se sofocó con HCl acuoso 1N (2 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 mL) y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol de 1% a 4%/diclorometano a lo largo de 30 minutos produjo el compuesto del título.

10 Ejemplo 494K

4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

15 La 4-(hidroximetil)ciclohexanona (800 mg) en tetrahidrofurano (15 mL) se trató con cloruro de magnesio 3 M en tetrahidrofurano (6,24 mL) a 0°C. La reacción se templó a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas y se sofocó con metanol y agua. La mezcla resultante se concentró y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Los precipitados se separaron mediante filtración y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía, eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 494L

5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida

25 A una solución de cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo (32,16 g) en alcohol isopropílico (300 mL) a 0°C se le añadió una solución acuosa del 30% de NH₄OH (50,8 mL). Después de agitar durante la noche, el disolvente se redujo a 1/3 del volumen original. A continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice. La sustancia se suspendió a continuación en acetato de etilo/hexanos 1:9, se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 494M

5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

35 El Ejemplo 494K (970 mg) y el Ejemplo 494L (1,6 g) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se trataron con hidruro de sodio (1,8 g, 60%) a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se sofocó con agua. La mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso diluido, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa, y se eluyó con acetonitrilo al 30-45% en ácido trifluoroacético al 0,1%/agua para proporcionar el compuesto del título.

40 Ejemplo 494N

45 N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

50 Un mezcla del Ejemplo 494J (3,4 g), el Ejemplo 494M (1,539 g), N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,043 g) y hidrocloreto de N¹-(etilimino)metilen)-N³,N³-dimetilpropano-1,3-diamina (1,042 g) en diclorometano (65 mL) se agitó durante la noche. Se añadió agua (5 mL). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y a continuación se añadió lentamente ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla se agitó mientras se templaba de 0°C a temperatura ambiente y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró sin calentamiento y el residuo se suspendió en una mezcla de dimetilsulfóxido y metanol (1:1, 40 mL). Los precipitados se separaron mediante filtración. El producto filtrado se cargó en una columna C18, se eluyó con acetonitrilo al 40%-70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa. Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,11 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,18 - 4,31 (m, 3H), 3,15 - 3,26 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 2,28 - 2,48 (m, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,69 - 1,82 (m, 3H), 1,56 (d, 2H), 1,34 - 1,45 (m, 4H), 1,16 - 1,27 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

60 Ejemplo 496

N-((3-cloro-4-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)sulfonil)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 496A

3-cloro-4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306C por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y 3-cloro-4-fluorobenzenosulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 496B

- 10 N-(3-cloro-4-((4-fluorotetrahydro-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 496A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 435D por el Ejemplo 27G en el Ejemplo 27H.

- 15 Ejemplo 496C

N-((3-cloro-4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)sulfonil)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 496B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,16 (s, 1H), 11,62 (s muy ancho, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,15 (m, 5H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,17 (m ancho, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,25 (m ancho, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).
- 25

Ejemplo 497

- 30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 497A

- 35 4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 306C por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 497B

- 40 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- 45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 497A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 497C

- 50 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- El Ejemplo 497B (0,1557 g) en diclorometano (1,5 mL) a 0°C se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (1,041 mL), se agitó durante 1 hora, se diluyó con CH_2Cl_2 y se alcalinizó con una solución saturada de $NaHCO_3$. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol de 0 a 4% en CH_2Cl_2 como eluyente. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 14,59 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,09 (m, 3H), 6,85 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,78 (td, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).
- 55

- 60 Ejemplo 498

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[3-cloro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenilsulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 498A

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

- 5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de 3-cloro-4-fluorobenzenosulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 498B

- 10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

- El Ejemplo 400D (300 mg) se disolvió en diclorometano (1,5 mL), se enfrió a 0°C, a continuación se añadieron trietilamina (0,22 mL) y cloruro de tritilo (145 mg). Se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se colocó directamente en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 0-30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.
- 15

Ejemplo 498C

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

- El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498B por el Ejemplo 175D en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 498D

- 25 N-(3-cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 498A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.
- 30

Ejemplo 498E

- 35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

- El Ejemplo 498D (150 mg) se disolvió en diclorometano (3,5 mL) y ácido trifluoroacético (3,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo al 40-60%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. La sal de ácido trifluoroacético se disolvió en diclorometano (6 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 50%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,16 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (m ancho, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,27 (m ancho, 4H), 2,18 (m ancho, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,40 (m, 4H) 0,93 (s, 6H).
- 40
- 45

Ejemplo 499

- 50 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-([3-cloro-4-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

- El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 496A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,72-6,68 (m, 2H), 4,17 (d, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,03-1,95 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).
- 55

Ejemplo 500

- 60 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-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)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387B por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,16 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,73-6,68 (m, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,99 (dd, 2H), 3,33 (dt, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (d, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 501

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

Ejemplo 501A

3-ciano-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y 3-ciano-4-fluorobenzenosulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 501B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 501A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 501C

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 501B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,09 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,17 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 502

N-([3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 502A

4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-clorobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de (1,4-dioxan-2-il)metanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y 3-cloro-4-fluorobenzenosulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 502B

N-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-clorofenilsulfonil)-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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 502A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 435D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 502C

N-([3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)fenil]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 por medio de la sustitución del Ejemplo 502B por el Ejemplo 435E en el Ejemplo 435F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,02 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (m, 1H),

7,35 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

5 Ejemplo 503

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-[(5-cloro-6-[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

10 Ejemplo 503A

(S)-5-cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 423B por el Ejemplo 415B en el Ejemplo 432A.

Ejemplo 503B

20 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-[(5-cloro-6-[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 503A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) δ 9,08 (d, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,51 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,52 - 4,48 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,04 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,48 - 0,36 (m, 4H).

Ejemplo 504

30 N-[(5-cloro-6-[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 503A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) δ 8,86 (d, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,14 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 3H), 6,88 - 6,85 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 5,41 (m, 2H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (m, 6H), 0,48 - 0,36 (m, 4H).

Ejemplo 505

40 2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]morfolino-4-carboxilato de metilo

Ejemplo 505A

45 2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxilato de metilo

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloroformiato de metilo por cloruro de acetilo en el Ejemplo 457A.

Ejemplo 505B

55 2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]morfolino-4-carboxilato de metilo

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 505A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 14,58 s ancho 1H), 9,05 (d, 1H), 8,82 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,87-6,82 (m, 3H), 6,53 (d, 1H), 4,29, 4,03 (d ancho, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,54-3,40 (m, 3H), 3,14 (m, 4H), 2,96 (dt, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 506

2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolino-4-carboxamida

Ejemplo 506A

5

N-etil-N-metil-2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución de cloruro de *N*-etil-*N*-metil-carbamoilo por cloruro de acetilo en el Ejemplo 457A.

10

Ejemplo 506B

2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolino-4-carboxamida

15

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 506A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 14,58 s ancho 1H), 9,07 (d, 1H), 8,82 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,83-6,79 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,00 (dt, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,96 (s, 6H).

20

Ejemplo 507

25

2-[[4-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolino-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 506A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,64 (dt, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,03 (m, 5H), 2,92 (dd, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,76 (s, 5H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 508

35

N-((5-cloro-6-((trans-4-etil-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

Ejemplo 508A

40

1-etil-4-(hidroximetil)ciclohexanol

La 4-(hidroximetil)ciclohexanona (1,22 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con bromuro de etilmagnesio 1M en tetrahidrofurano (28,6 mL) a 0°C. La reacción se templó a temperatura ambiente a lo largo de 4 horas y se sofocó con metanol (2 mL) y agua (2 mL). La mezcla resultante se concentró y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Los precipitados se separaron mediante filtración y el producto filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía ultrarrápida, se eluyó con acetato de etilo al 0-100% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

45

Ejemplo 508B

50

5-cloro-6-((trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 493B reemplazando el Ejemplo 493A por el Ejemplo 508A.

55

Ejemplo 508C

5-cloro-6-((cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 493B reemplazando el Ejemplo 493A por el Ejemplo 508A.

Ejemplo 508D

ES 2 609 607 T3

N-((5-cloro-6-[(trans-4-etil-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 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 508B, respectivamente. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,20 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 4H), 6,89 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,25 (dd, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,24 - 3,33 (m, 4H), 3,02 (d, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,28 (s, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,77 - 1,96 (m, 3H), 1,61 - 1,76 (m, 3H), 1,48 - 1,60 (m, 4H), 1,21 - 1,47 (m, 5H), 1,04 (s, 6H), 0,91 (t, 3H).

10 Ejemplo 509

N-((5-cloro-6-[(cis-4-etil-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

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 508C, respectivamente. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,03 - 7,11 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,12 - 6,15 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,11 - 3,24 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,24 - 2,41 (m, 3H), 2,18 (s, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,55 (d, 5H), 1,18 - 1,49 (m, 9H), 0,94 (s, 6H), 0,83 (t, 3H).

20 Ejemplo 510

5-cloro-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

25 Ejemplo 510A

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

30 Un mezcla del Ejemplo 400D (0,5 g) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,126 g) en acetonitrilo (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 510B

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

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 435C por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

40 Ejemplo 510C

5-cloro-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

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 404A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 510B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,22 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19-7,26 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,88-3,93 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,15 (s ancho, 4H), 2,86 (s ancho, 2H), 2,30 s ancho 2H), 2,13 (s, 2H), 1,94-2,05 (m, 4H), 1,55 (t, 2H), 1,06 (s, 6H).

50 Ejemplo 511

5-cloro-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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 409D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 510B por el Ejemplo 26C en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,06-7,11 (m, 5H), 6,69 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,67-3,77 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 2H), 2,89 (s ancho, 6H), 2,14 s ancho 2H), 1,97 (s, 2H), 1,76-1,82 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

60 Ejemplo 512

N-((5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 512A

Una solución en dimetilsulfóxido (40 mL) de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (6,25 g) se añadió gota a gota a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (8,8 g) y t-butóxido de potasio (4,5 g) en dimetilsulfóxido (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió a continuación sobre hielo-agua y se extrajo con éter etílico (3x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto.

Ejemplo 512B

(8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)metanol

Una solución de hidrófluoruro de piridina (4 g) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota a una solución del Ejemplo 512A (1,7 g) en diclorometano (20 mL) en una botella de polietileno a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC mostró que la reacción era completa. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre una mezcla de hielo-agua y Na₂CO₃ y se extrajo con acetato de etilo (2x 300mL). Después de lavar con agua y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto bruto.

Ejemplo 512C

5-cloro-6-((8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

A una solución del Ejemplo 512B (500 mg) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le añadió NaH (65% en aceite mineral, 252 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y a continuación se añadió 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida (0,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió sobre NH₄Cl anhidro y se extrajo con acetato de etilo (3x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el residuo se cargó sobre un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar el producto puro.

Ejemplo 512D

5-cloro-6-((1-fluoro-4-oxociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

A una solución del Ejemplo 512C (1,6 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (1,2 g) en acetona (10 mL) se le añadió agua (2 mL) y la mezcla se agitó en un reactor de microondas CEM Discover a 100°C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano (300 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto.

Ejemplo 512E

5-cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

A una solución del Ejemplo 512D (1,2 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (5 mL, 3,0M en éter) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se solidificó. Se añadió a la mezcla más tetrahidrofurano (10 mL) y se continuó agitando durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3x 300mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó, y el residuo bruto se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol (20 mL, 1:1) y se cargó en una HPLC (Gilson, C18 (100A) 250 x 121,2 mm (10 micras), condiciones: acetonitrilo al 20% a acetonitrilo al 45% en 40 minutos) para separar los dos isómeros, de los cuales el Ejemplo 512E es el isómero cis.

Ejemplo 512F

N-({5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 512E por el Ejemplo 493C en el Ejemplo 493D. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,77 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,16 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 513

N-((5-cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 513A

5

5-cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Este compuesto también se aisló como un producto del Ejemplo 512E.

10 Ejemplo 513B

N-((5-cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 513A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,85 (m, 6H), 1,48 (m, 7H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

20 Ejemplo 514

2-(1H-benzotriazol-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]sulfonyl]benzamida

25 Ejemplo 514A

4-(terc-butildimetilsililoxi)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

30 El 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ol (2,0 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,622 g). Después de 10 minutos, se añadió terc-butilclorodimetilsilano (2,454 g). La solución se agitó durante 16 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-50% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 514B

35

4-(terc-butildimetilsililoxi)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

40 El Ejemplo 514A (1,5 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se trató con hidruro de sodio al 60% (0,253 g). Después de 10 minutos, se añadió (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (1,1 g). La solución se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto deseado.

45 Ejemplo 514C

1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-ol

50 Un mezcla del Ejemplo 514B (1,32 g) y fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 N (10,4 mL) en tetrahidrofurano (15 mL) se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

55

Ejemplo 514D

4-fluoro-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzoato de metilo

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514C por 1H-indazol-5-ol y 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo en el Ejemplo 20A.

Ejemplo 514E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514D por el Ejemplo 20A en el Ejemplo 20D.

Ejemplo 514F

10 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514E por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 514G

15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonyl)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzamida

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 409D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 514H

25 2-(1H-benzotriazol-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)sulfonyl]benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514G por el Ejemplo 498D en el Ejemplo 498E. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,04-7,10 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,70-3,80 (m, 3H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,17 (s ancho, 4H), 2,81 (s ancho, 6H), 2,17-2,32 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,78-1,87 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 515

35 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-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)benzamida

Ejemplo 515A

40 N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 404A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

45 Ejemplo 515B

2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-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)benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 515A por el Ejemplo 498D en el Ejemplo 498E. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,06-7,10 (m, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,77-3,81 (m, 3H), 3,59-3,64 (m, 3H), 3,23 (s ancho, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,87-1,99 (m, 6H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

55 Ejemplo 516

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonyl]benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498A por el Ejemplo 428D y en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) 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).

Ejemplo 517

N-[(3-cloro-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

5

Ejemplo 517A

4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

10 A 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 4-etilo (1,0 g) se le añadió HCl (4,0M en dioxano, 4,5 mL). Después de 1 hora la reacción se concentró y se secó a alto vacío. El sólido resultante se disolvió en diclorometano (5 mL) y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 g) y oxetan-3-ona (0,26 g) y se agitó durante la noche. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía de gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol de 0,5% a 3,75%/diclorometano a lo largo de 40 minutos (flujo = 30 mL/minuto) produjo el compuesto del título.

15

Ejemplo 517B

20 (4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metanol

A una solución del Ejemplo 517A (0,59 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,8 mL) a 0°C. La reacción se retiró del baño de hielo y se dejó que se templara a temperatura ambiente. La reacción se sofocó mediante la adición gota a gota de 0,6 mL de agua seguido de 0,2 ml de NaOH acuoso 2N. La reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se enjuagó con acetato de etilo (50 mL) y se concentró. La cromatografía de gel de sílice sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol de 0,75% a 7,5%/diclorometano a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/minuto) produjo el compuesto del título.

25

Ejemplo 517C

30

3-cloro-N,N-bis(2,4-dimetoxibencilo)-4-fluorobencenosulfonamida

A una solución de bis(2,4-dimetoxibencilo)amina (12 g) y cloruro de 3-cloro-4-fluorobenceno-1-sulfonylo (8,66 g) en diclorometano (120 mL) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (13,5 mL) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con HCl acuoso al 5%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, la mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar un producto bruto que se cargó en una columna de 400 g gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 517D

3-cloro-N,N-bis(2,4-dimetoxibencilo)-4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

45 A una solución del Ejemplo 517B (0,100 g) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió hidruro de sodio (0,042 g). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió el Ejemplo 517C (0,270 g) en una porción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, a continuación se calentó a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se sofocó con agua (20 mL) y se extrajo en diclorometano (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se cargó sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó utilizando un gradiente de metanol de 0,5% a 5%/diclorometano a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

50

Ejemplo 517E

3-cloro-4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

55

A una solución del Ejemplo 517D (0,258 g) en diclorometano (3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora a continuación se sofocó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL). La reacción se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), la capa de diclorometano se concentró, se añadió acetato de etilo (20 mL) y el sólido resultante se filtró. La capa orgánica se diluyó hasta 50 ml, se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se trató con diclorometano y se concentró, y el sólido se trituró con acetato de etilo y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

60

Ejemplo 517F

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 517E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 517G

5 N-[(3-cloro-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 517F por el Ejemplo 497B en el Ejemplo 497C. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,14 (d, 1H), 11,61 - 11,29 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,87 - 6,72 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,23 (dd, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 3,16 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 2H), 2,38 - 1,67 (m, 14H), 1,40 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

15 Ejemplo 518

N-[(5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

20 Ejemplo 518A

5 -cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

25 A una solución del Ejemplo 512D (336 mg) en tetrahydrofurano (10 mL) se le añadió $NaBH_4$ (75 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2N, agua, y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 , la mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó para proporcionar el producto bruto.

Ejemplo 518B

30 N-[(5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 518A por el Ejemplo 493C en el Ejemplo 493D. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,94 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (m, 5H), 6,71 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,99 (m, 5H), 1,56 (m, 7H), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 519

40 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 519A

45 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenilsulfonyl)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 306D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

EXAMPLE519B

55 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 519A por el Ejemplo 498D en el Ejemplo 498E. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,04 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35-7,38 (m, 3H), 7,18-7,19 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 3H), 6,78 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,59-3,64 (m, 2H), 3,23 (s ancho, 4H), 2,83 (s ancho, 2H), 2,18-2,30 (m, 6H), 1,82-1,98 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 520

N-[(5-cloro-6-((1R,2R,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 520A

5

(1R,4S)-espiro[biciclo[2,2,1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-carboxilato de metilo

Un mezcla de 1,4-dioxaespiro[4,4]non-6-eno (5 g), acrilato de metilo (10,24 g), e hidroquinona (0,13 g) se calentó en un autoclave a 100°C en acetonitrilo (12 mL) durante tres días. Después de enfriar, el disolvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de una mezcla de dos isómeros 5.

10

Ejemplo 520B

15 (1R,4S)-espiro[biciclo[2,2,1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ilmetanol

El Ejemplo 520A (1,0 g) en tetrahidrofurano se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió hidruro de litio y aluminio 1,0 N (2,8 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (0,4 mL) seguido de NaOH acuoso 2 N (0,2 mL). El sólido se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró. Se añadió tolueno, y éste se separó a continuación mediante destilación para mover cantidades traza de agua. El compuesto del título se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

20

Ejemplo 520C

25 5-cloro-6-(((1S,2R,4R)-5-oxobiciclo[2,2,1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 520B por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B. Los dos isómeros se aislaron mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones deseadas se recogieron, y los disolventes se eliminaron a vacío reducido a 60°C. Durante este procedimiento, se formó una gran cantidad de sólido. A continuación se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar la cetona deseada.

30

35 Ejemplo 520D

5-cloro-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2,2,1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 520C (0,44 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se trató con 3,0 M bromuro de metilmagnesio (5,3 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre acetato de etilo y HCl acuoso 0,05 N (20 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-50% en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título.

45

Ejemplo 520E

N-[(5-cloro-6-((1R,2R,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2,2,1]hept-2-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

50

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 520D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,04-7,11 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,41-4,46 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,20 (s ancho, 4H), 2,93 (s ancho, 2H), 2,31-2,37 (m, 4H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,89 (d, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,56 (d, 1H), 1,31-1,48 (m, 7H), 1,20 (s, 6H), 0,94 (s, 6H).

55

Ejemplo 521

N-[(5-cloro-6-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

60

Ejemplo 521A

5,5-difluoro-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo

A una solución de 4,4-difluoroheptanodioato de dietilo (4,3 g) en tolueno (50 mL) se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (2,87 g) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se sofocó con HCl acuoso 1N (100 mL) y se extrajo con éter dietílico (150 mL). La capa de éter se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 1% a 5%/hexanos produjo el compuesto del título.

Ejemplo 521B

5,5-difluoro-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

A una solución del Ejemplo 521A (2,37 g) en diclorometano (40 mL) a 0°C se le añadió N,N-diisopropiletilamina (5,02 mL) seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,33 mL) y se dejó que la reacción se templara lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche la reacción se sofocó con 10 ml de agua, a continuación HCl acuoso 1N (100 mL). La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 75 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 1% a 25%/hexanos produjo el compuesto del título.

Ejemplo 521C

2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarboxilato de etilo

Una solución del Ejemplo 521B (3,47 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,925 g) y fluoruro de cesio (3,43 g) en 30 ml de dimetoxietano y 15 ml de etanol se desgasicó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,237 g) y la reacción se calentó a 70°C. La reacción se diluyó con éter (200 mL) y se lavó con HCl acuoso 1 N (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 1% a 8% /hexanos a lo largo de 40 minutos produjo el compuesto del título.

Ejemplo 521D

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

A una solución del Ejemplo 521C (1,84 g) en éter dietílico (25 mL) a 0°C se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,0M, 4,28 mL). La reacción se sofocó con la adición gota a gota de agua, a continuación se añadió HCl acuoso 1 N (50 mL) y la reacción se diluyó con éter dietílico (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 mL) se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 521E

2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarbaldehído

A una solución del Ejemplo 521D (1,38 g) en diclorometano (25 mL) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,489 g) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se sofocó con una solución acuosa 1 N de NaOH (75 mL) y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (75 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveris 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 1% a 10%/hexanos a lo largo de 40 minutos produjo el compuesto del título.

Ejemplo 521F

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

A una solución del Ejemplo 521E (1,05 g) en diclorometano (10 mL) se le añadió el Ejemplo 400C (1,31 g) seguido de triacetoxihidrobórato de sodio (1,18 g) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se sofocó con NaHCO₃ saturado (50 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5% a 5%/diclorometano a lo largo de 40 minutos produjo el compuesto del título.

Ejemplo 521G

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 521F (1,81 g) y trietilamina (0,85 mL) en diclorometano (10 mL) se le añadió cloruro de tritilo (1,06 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas la reacción se cargó sobre gel de sílice (Reveleris 80 g) y se eluyó utilizando un gradiente de metanol de 0,1% a 1,5%/diclorometano a lo largo de 40 minutos (flujo = 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 521H

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

10 A una solución del Ejemplo 521G (2,51 g) en tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (10 mL) se le añadió hidróxido de litio (1,0 M, 10 mL) y la solución se calentó a 60°C. Después de 4 horas la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (150 mL) y se sofocó con HCl acuoso 1 N (10 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris 120 g) eluyendo con un gradiente de metanol de 0,25% a 2,5%/diclorometano a lo largo de 40 minutos produjo el compuesto del título.

Ejemplo 521I

20 N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 521H por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 404A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

25 Ejemplo 521J

2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-(5-cloro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

30 A una solución del Ejemplo 521I (0,24 g) en diclorometano (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentró, se disolvió en diclorometano (5 mL) y se sofocó con NaHCO₃ saturado (5 mL). La reacción se diluyó con agua (10 mL) y NaHCO₃ saturado (15 mL) y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se cargó sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó utilizando un gradiente de metanol de 0,5% a 3%/diclorometano a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/minutos). El producto se recogió, se concentró, se disolvió en acetonitrilo y se concentró, y se secó en un horno de vacío a 75°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,12 (s, 1H), 12,24 - 11,44 (m, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,13 (d, 4H), 6,81 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,16 (dd, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,79 (dt, 2H), 3,70 - 3,51 (m, 2H), 3,20 (s, 4H), 2,76 (dd, 4H), 2,49 (m, 8H), 2,02 - 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 522

45 N-[(5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 522A

50 5-cloro-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A y el Ejemplo 517B por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 522B

55 N-(5-cloro-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

60 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 521H por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 522A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 522C

2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-(5-cloro-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 522B por el Ejemplo 521I en el Ejemplo 521J. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,10 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,13 (d, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,15 (dd, 1H), 4,53 (d, 6H), 3,60 (s, 1H), 3,18 (s, 4H), 2,74 (dd, 8H), 2,41 - 1,70 (m, 12H).

10 Ejemplo 523

2-(1H-benzotriazol-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)sulfonil)benzamida

15 Ejemplo 523A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzamida

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514F por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 523B

2-(1H-benzotriazol-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)sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 523A por el Ejemplo 498D en el Ejemplo 498E. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,57-7,59 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 3H), 7,04-7,10 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,143 (s ancho, 4H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,17-2,23 (m, 6H), 1,88-1,97 (m, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,23-1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

30 Ejemplo 524

4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

35 Ejemplo 524A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 521H por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 524B

45 2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 524A por el Ejemplo 521I en el Ejemplo 521J. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,10 (d, 1H), 11,63 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,11 (dd, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,20 (dd, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,29 (d, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,83 - 2,60 (m, 4H), 2,49 (s, 2H), 2,34 - 2,01 (m, 6H), 1,89 (dd, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,27 (qd, 2H).

Ejemplo 525

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 525A

60 (4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

A una solución agitada vigorosamente de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,7 g) en tetrahidrofurano (40 mL) a -78°C se le añadió gota a gota metil litio 1,6 M (14,02 mL) en éter. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 1,2 horas y se vertió en una solución acuosa fría de NH_4Cl . La mezcla resultante se

extrajo con diclorometano (3x 100 mL) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en un sistema de purificación Analogix, y se eluyó con acetato de etilo al 0 - 50% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 525B

4-(aminometil)-1-metilciclohexanol

10 El Ejemplo 525A (1,3 g) en diclorometano (5 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (2,1 mL) y una pocas gotas de agua durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Ejemplo 525C

15 4-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El Ejemplo 525B (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se trataron con trietilamina durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 30% - 50% en una solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1% para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 525D

25 4-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El Ejemplo 525B (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se trataron con trietilamina durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 30% - 50% en solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1% para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 525E

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 525C, respectivamente. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,02 - 7,11 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,26 - 3,31 (m, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,60 - 1,75 (m, 3H), 1,56 (d, 2H), 1,30 - 1,43 (m, 4H), 1,08 - 1,19 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 526

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 177 reemplazando el Ejemplo 26C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 400E y el Ejemplo 525D, respectivamente. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,11 (d, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,46 - 1,61 (m, 5H), 1,35 - 1,45 (m, 4H), 1,19 - 1,30 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 527

55 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[[4-(((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 527A

60 (S)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 529A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 527B

2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 527A por el Ejemplo 498D en el Ejemplo 498E. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,04-7,10 (m, 3H), 6,92 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,41-3,54 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,74-2,94 (m, 6H), 2,15-2,36 (m, 10H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (t, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,35-0,44 (m, 4H).

Ejemplo 528

N-[(5-cloro-6-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 528A

N-(5-cloro-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 522A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 528B

N-[(5-cloro-6-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

30 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 528A por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 542F. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,52 (s, 1H), 4,47 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,18 (m, 4H), 1,97 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 529

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

Ejemplo 529A

(S)-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 438B por el Ejemplo 415B en el Ejemplo 432A.

Ejemplo 529B

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

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 529A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 14,58 s ancho 1H), 9,05 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,90-6,80 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,57 (dt, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,31 (dt, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 1,99 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

Ejemplo 530

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 529A por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,25 (d, 1H), 8,90 (t, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,36 (dt, 1H), 2,20-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

Ejemplo 531

N-((5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 531A

1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo

A una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (31,8 g) en tolueno (100 mL) se le añadió etilenglicol (36,5 mL) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,426 g). La mezcla bifásica se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluyó con agua (900 mL) y se extrajo con éter (900 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el compuesto del título se obtuvo mediante concentración del producto filtrado a alto vacío.

Ejemplo 531B

1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-ilmetanol

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,19 g) en tetrahidrofurano (400 mL) se le añadió lentamente gota a gota una solución del Ejemplo 531A (37,8 g) en tetrahidrofurano (75 mL). La mezcla se calentó a continuación a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se sofocó muy lentamente con agua (8 mL). A continuación se añadieron sucesivamente hidróxido de sodio acuoso 4N (8 mL), éter (200 mL), agua (24 mL), éter (500 mL) y sulfato de sodio anhidro (250 g). La mezcla resultante se agitó rápidamente durante 2 horas y a continuación se filtró. El compuesto del título se aisló mediante concentración del producto filtrado.

Ejemplo 531C

8-(benciloximetil)-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión aceite al 60%) (8,86 g) en tetrahidrofurano (170 mL) se le añadió una solución del Ejemplo 531B (30,52 g) en tetrahidrofurano (100 mL). Esta mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió bromuro de bencilo (24 mL). Después de agitar durante 72 horas, la reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 mL) y se diluyó con éter (500 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (2 X 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 0, 10, 15, 75 % en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 531D

4-(benciloximetil)ciclohexanona

A una solución del Ejemplo 531C (43,02 g) en dioxano (500 mL) se le añadió agua (125 mL) y ácido clorhídrico 2M (90 mL). La mezcla se calentó a 85°C durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (1500 mL), una solución saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) y éter (1000 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 5, 15, 25, 50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 531E

trans-4-(benciloximetil)-1-metilciclohexanol

A 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (83,4 g) en tolueno (1100 mL) se le añadió $(CH_3)_3A$ 2,0M (en hexanos) (95 mL) con cierto cuidado para controlar el desprendimiento de metano y una pequeña exotermia. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 75 minutos y se enfrió a continuación a -77°C. Se añadió gota a gota una solución del Ejemplo 531D (14 g) en tolueno (15 mL), manteniendo la temperatura por debajo de -74°C. A continuación se añadió gota a gota metil litio (1,6M en éter dietílico) (120 mL), manteniendo la temperatura por

debajo de -65°C. La mezcla resultante se agitó a -77°C en N₂ durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió a continuación en HCl acuoso 1 N (1600 mL), enjuagando el matraz con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera y las capas acuosas combinadas se extrajeron con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre 650 g de gel de sílice esférica utilizando 2,5 L de hexanos/acetato de etilo 80/20, a continuación 3,0 L de hexanos/acetato de etilo 75/25, y finalmente 4,0 L de hexanos/acetato de etilo 70/30 como eluyentes para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 53 1F

trans-4-(hidroximetil)-1-metilciclohexanol

El Ejemplo 531E (12,6 g) y etanol (120 mL) se añadieron a Pd(OH)₂/C al 20% húmedo (1,26 g) en una botella de presión SS de 500 mL. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno a 2,04 atm. La captación de hidrógeno cesó a los 5 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon enjuagando con etanol. El producto filtrado se concentró y a continuación se formó el azeotropo con tolueno (100 mL) para eliminar cualquier etanol restante. El producto concentrado se secó a alto vacío durante 40 minutos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 531G

5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 387A por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y el Ejemplo 531F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 531H

N-(5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 521H por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 531G por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 531I

2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-(5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 531H por el Ejemplo 521I en el Ejemplo 521J. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,13 (s, 1H), 12,05 - 11,55 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 2H), 7,19 - 6,98 (m, 4H), 6,82 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,16 (dd, 1H), 4,25 (d, 3H), 3,20 (s, 4H), 2,72 (s, 4H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,41 - 2,03 (m, 6H), 1,76 (s, 3H), 1,54 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 1,11 (s, 3H).

Ejemplo 532

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 532A

4-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El Ejemplo 493A (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,2 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se trataron con hidruro de sodio al 60% (1,6 g) durante 3 días. La reacción se sofocó con agua. La mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso diluido, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 30-50% en ácido trifluoroacético al 0,1% en solución acuosa para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 532B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonyl)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 532A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 532C

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 532B por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 542F. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,09 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,41 (m, 5H), 1,29 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (m, 6H).

15 Ejemplo 533

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

20 Ejemplo 533A

4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 531F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 533B

30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 533A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1G.

35 Ejemplo 533C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 533B por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 542F. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,40 (m, 4H), 1,24 (m, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

45 Ejemplo 534

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-ciano-4-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)fenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

50 Ejemplo 534A

3-ciano-4-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)benzenosulfonamida

55 A una solución del Ejemplo 517B (0,185 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (0,090 g). Después de 30 minutos, se añadió en una porción 3-ciano-4-fluorobenzenosulfonamida (0,178 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se sofocó con HCl acuoso 1 N (4 mL), se diluyó con diclorometano (30 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El sólido resultante material se trituroó con diclorometano y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

60

Ejemplo 534B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 521H por el Ejemplo IE y el Ejemplo 534A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 534C

10 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)fenil)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 534B por el Ejemplo 521I en el Ejemplo 521J. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 11,64 - 11,28 (m, 1H), 7,95 - 7,75 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,09 (ddd, 4H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,18 (dd, 1H), 4,51 (dt, 4H), 4,33 (d, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,18 (s, 8H), 2,49 - 1,68 (m, 14H), 1,42 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 535

20 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-(2-oxaespiro[3,5]non-7-ilmetoxi)fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 535A

25 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8,8-dicarboxilato de dietilo

30 Un matraz de fondo redondo de 500 mL se cargó con diisopropilamina (16 mL) y tetrahydrofurano (311 mL). La solución se enfrió a -78°C en N_2 y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 44,8 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C y se añadió 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (20 g) en forma de una solución en tetrahydrofurano (aprox. 10 mL). La solución se agitó a -78°C durante 1 hora y se añadió cloroformiato de etilo (9 mL) puro. Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, la reacción se templó a temperatura ambiente a lo largo de 2 horas. La reacción se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con éter dietílico. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal (Analogix, hexanos al 0-65%/acetato de etilo).

35 Ejemplo 535B

1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8,8-diildimetanol

40 A un matraz de fondo redondo de 1 L se le añadieron el Ejemplo 535A (26,6 g) y tetrahydrofurano (310 mL). La solución se enfrió a 0°C y se añadió a través de una jeringa hidruro de litio y aluminio (2M en tetrahydrofurano, 62 mL). Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se volvió a enfriar a 0°C , se sofocó lentamente con 4,7 mL de agua, 4,7 ml de NaOH acuoso al 10% y 14 mL de agua, y se dejó agitando hasta que se formaron las sales y a continuación la mezcla se filtró a través de un embudo Buchner de gel de sílice Supelco de 90 mm. El producto filtrado se concentró por medio de evaporación rotativa y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos al 0-80%/acetato de etilo).

50 Ejemplo 535C

2,8,11-trioxadiespiro[3,2,4,2]tridecano

55 A un matraz de fondo redondo de 1 L se le añadió el Ejemplo 535B (13 g) en tetrahydrofurano (321 mL). La solución se enfrió a -78°C en N_2 y se añadió gota a gota n-butil litio (25,7 mL) a través de una jeringa. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución en tetrahydrofurano de cloruro de tolueno-2-sulfonilo (12,25 g) a través de un embudo de adición. La reacción se dejó agitando durante la noche, templando gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se volvió a enfriar a -78°C y se añadió n-butil litio (25,7 mL). Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se sofocó con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con éter dietílico. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, acetona al 0-20% /hexanos).

60 Ejemplo 535D

2-oxaespиро[3,5]nonan-7-ona

5 A un matraz de fondo redondo de 500 mL se le añadió el Ejemplo 535C (11 g) en ácido acético al 80% (200 mL). La reacción se calentó a 65°C y se agitó durante aproximadamente 4 horas. La mayoría del ácido acético y el agua se eliminaron mediante evaporación rotativa y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos al 0-65%/acetato de etilo).

Ejemplo 535E

10 7-metilen-2-oxaespиро[3,5]nonano

15 A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió yoduro de metiltrifenilfosfonio (4,33 g) en tetrahidrofurano (35,7 mL). La suspensión se enfrió a -15°C. Se le añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos, 4,28 mL). La mezcla se agitó a -15°C durante 40 minutos y se añadió el Ejemplo 535D (1 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (aprox. 5 mL). La mezcla se agitó a -15°C durante aproximadamente 15 minutos y se templó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas se completó la reacción y se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con éter dietílico. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2x) con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (Analogix, hexanos al 0-50%/acetato de etilo).

Ejemplo 535F

25 2-oxaespиро[3,5]nonan-7-ilmetanol

30 A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le añadieron el Ejemplo 535E (568 mg) y tetrahidrofurano (4,11 mL). Se añadió 9-borabíciclo[3,3,1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 24,7 mL) y la reacción se dejó agitando durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió etanol (11 mL) seguido de NaOH acuoso (5M, 4,11 mL) y a continuación se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (2,1 mL). La reacción se calentó a 50°C durante 2 horas. La mayor parte del etanol y del tetrahidrofurano se eliminó mediante evaporación rotativa y el residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos al 0-70%/acetato de etilo).

35 Ejemplo 535G

4-(2-oxaespиро[3,5]nonan-7-ilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

40 El Ejemplo 535G se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 535F por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 535H

45 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-(2-oxaespиро[3,5]non-7-ilmetoxi)fenil]sulfonil)benzamida

50 En un vial de 4 mL se añadió el Ejemplo 498C (171 mg) y el Ejemplo 535G (75 mg) en diclorometano (1052 µl) para proporcionar una solución incolora. Se añadieron hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (64,5 mg) y 4-dimetilaminopiridina (77 mg) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se cargó directamente sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos al 0-100%/acetato de etilo). Las fracciones se combinaron, se concentraron, se trataron con ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano (2 mL) y se agitaron durante 2 horas. Las sustancias volátiles se eliminó mediante una corriente de nitrógeno, el residuo se recogió en diclorometano, se cargó directamente sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (Analogix, diclorometano al 0,4 - 4%/metanol). RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,10 (s, 1H) 8,11 (d, 1H) 7,76 - 7,84 (m, 2H) 7,55 (d, 1H) 7,36 (d, 2H) 7,27 (d, 1H) 7,02 - 7,15 (m, 4H) 6,79 (dd, 1H) 6,52 (d, 1H) 6,18 (dd, 1H) 4,30 (s, 2H) 4,21 (s, 2H) 4,00 (d, 2H) 3,11 - 3,26 (m, 4H) 2,85 (s, 3H) 2,70 - 2,75 (m, 1H) 2,22 - 2,46 (m, 3H) 2,13 - 2,22 (m, 3H) 2,07 (d, 2H) 1,98 (s, 2H) 1,66 - 1,77 (m, 3H) 1,36 - 1,50 (m, 4H) 0,98 - 1,16 (m, 2H) 0,94 (s, 6H).

60 Ejemplo 536

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 517B por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 538B

5-ciano-6-((4-fluoro--(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 538A por el Ejemplo 329B en el Ejemplo 333A.

Ejemplo 538C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 538B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 538D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-[(4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 538C por el Ejemplo 521I en el Ejemplo 521J. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,14 - 6,94 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 4,53 (dt, 6H), 3,60 (s, 3H), 2,84 (dd, 8H), 2,46 - 1,71 (m, 12H), 1,44 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 539

N-((5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 539A

8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo

A un matraz de fondo redondo de 500 mL se le añadió diisopropilamina (7,98 mL) en tetrahidrofurano (233 mL). La mezcla se enfrió a -78°C en N_2 y se añadió n-butil litio (2,5 M en hexanos, 22,40 mL). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (10 g). La reacción se dejó agitando durante 1,5 horas, tiempo después del cual se añadió CH_3I (4,38 mL). Se dejó que la reacción se templara a temperatura ambiente durante la noche agitando. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos 0-50%/acetato de etilo).

Ejemplo 539B

(8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-il)metanol

A un matraz de fondo redondo de 500 mL se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,772 g) en tetrahidrofurano (234 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y el Ejemplo 539A (10,66 g) se añadió a través de un embudo de adición. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se volvió a enfriar a 0°C . El hidruro de litio y aluminio en exceso se sofocó lentamente con 1,8 mL de agua, 1,8 mL de NaOH acuoso (5N) y 5,6 mL de agua. La suspensión se agitó hasta que las sales viraron a color blanco y a continuación se filtraron a través de un tapón de gel de sílice. El producto filtrado se concentró mediante evaporación rotativa y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos al 0-75%/acetato de etilo).

Ejemplo 539C

8-(metoximetil)-8-metil-1,4-dioxaespiro[4,5]decano

A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió NaH (0,902 g) y tetrahidrofurano (37,6 mL). El Ejemplo 539B (3,8 g) se añadió en forma de una solución en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La suspensión se agitó

durante 30 minutos y a continuación CH_3I (0,611 mL). La reacción se agitó en N_2 durante la noche, cuidadosamente, se sofocó con salmuera y se diluyó con agua y éter. La capa acuosa se extrajo con éter (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Analogix, hexanos al 0-60%/acetato de etilo).

5 Ejemplo 539D

4-(metoximetil)-4-metilciclohexanona

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 539C por el Ejemplo 535C en el Ejemplo 535D.

Ejemplo 539E

15 2-cloro-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le añadió N,N-dimetilformamida (0,70 mL) y diclorometano (3,31 mL). La solución se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota POCl_3 (0,772 mL) en nitrógeno. Después de completar la adición, la solución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 35 minutos. El Ejemplo 539D (1,035 g) se añadió a continuación en forma de una solución en diclorometano y la mezcla se dejó agitando durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se vertió en hielo y NaHCO_3 , se templó a temperatura ambiente, y se extrajo con diclorometano (2x). El extracto acuoso combinado se extrajo con éter dietílico y a continuación los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos/acetato de etilo al 0-45%).

Ejemplo 539F

30 2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

A un vial de 20 mL se le añadieron el Ejemplo 539E (700 mg) y ácido 4-clorofenilborónico (648 mg) en agua (3,8 mL). Se añadieron bromuro de tetrabutilamonio (1,1 g) y carbonato de potasio (1,2 g) seguido de acetato de paladio(II) (23,3 mg). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos, el vial se tapó y la reacción se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, hexanos al 0-60%/acetato de etilo).

Ejemplo 539G

40 2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A un vial de 20 mL se le añadieron el Ejemplo 400C (531 mg) y el Ejemplo 539F (420 mg) en diclorometano (8 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (415 mg). La reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente y a continuación se sofocó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x), se secó (MgSO_4) se filtró y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de fase normal (Analogix, diclorometano al 0,4% - 4%/metanol).

50 Ejemplo 539H

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

55 A un matraz de fondo redondo de 25 mL se le añadió el Ejemplo 539G (704 mg) en diclorometano (5 mL). Se añadió trietilamina (319 μl) seguido de cloruro de tritilo (399 mg). La reacción se agitó durante la noche y se diluyó con agua y diclorometano. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo se recogió en diclorometano y se hizo pasar por un embudo Buchner de gel de sílice Supelco precargado y las impurezas no polares se separaron enjuagando con diclorometano. El producto se eluyó con metanol al 5% en diclorometano. El residuo se concentró mediante evaporación rotativa y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 539I

Ejemplo 542

N-[(5-cloro-6-([trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil]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 542A

trans-4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)ciclohexanocarboxilato de metilo

El trans-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de metilo se disolvió en diclorometano (30 mL), a continuación se añadieron imidazol (1,0 g) y terc-butilclorodimetilsilano (1,6 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a continuación, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1 N, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título se obtuvo después de la filtración y la concentración.

Ejemplo 542B

2-(trans-4-((terc-butildimetilsililoxi)metil)ciclohexil)propan-2-ol

El Ejemplo 542A (1,4 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), a continuación se añadió cuidadosamente una solución de cloruro de magnesio 3,0M en tetrahidrofurano (3,4 mL) y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente en nitrógeno durante la noche. La reacción a continuación se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo 9/1.

Ejemplo 542C

2-(trans-4-(hidroximetil)ciclohexil)propan-2-ol

El Ejemplo 542B se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), a continuación se añadió una solución 1,0M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (17,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50-70% en hexanos.

Ejemplo 542D

5-cloro-6-((trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 542C por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B, excepto que aquí se utilizó dimetilformamida en lugar de tetrahidrofurano.

Ejemplo 542E

N-(5-cloro-6-((trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-2-(2-trítill-2H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 542D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 542F

N-[(5-cloro-6-([trans-4-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohexil]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

El Ejemplo 542E (310 mg) se disolvió en diclorometano (2,5 mL), y se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (27 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando metanol al 2-10% en diclorometano. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,10 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,21 (s ancho, 4H), 2,96 (s muy ancho, 2H), 2,40 (s ancho, 4H), 2,19 (m ancho, 2H),

1,98 (s, 2H), 1,83 (m ancho, 4H), 1,70 (m ancho, 1H), 1,42 (t, 2H), 1,18 (m ancho, 1H), 1,02 (m ancho, 4H), 1,02 (s, 6H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 543

5

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-ciano-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 543A

10

3-ciano-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 531F por el Ejemplo 517B en el Ejemplo 534A.

15

Ejemplo 543B

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-N-(3-ciano-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

20

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 543A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 543C

25

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-ciano-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

30

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 543B por el Ejemplo 521I en el Ejemplo 521J. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,12 (s, 1H), 11,70 - 11,35 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,81 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,18 (dd, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,42 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

35

Ejemplo 544

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

40

Ejemplo 544A

5-bromo-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-sulfonamida

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 531F por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 544B

5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-sulfonamida

50

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 544A por el Ejemplo 329B en el Ejemplo 333A.

Ejemplo 544C

55

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-ilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

60

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 544B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 544D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 544C por el Ejemplo 5211 en el Ejemplo 521J. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,07 (dd, 4H), 6,87 - 6,72 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,17 - 6,03 (m, 1H), 4,29 (d, 3H), 3,25 - 3,11 (m, 4H), 2,19 (s, 4H), 2,00 (s, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,48 - 1,31 (m, 4H), 1,31 - 1,14 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

10 Ejemplo 545

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-([5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il]sulfonil)benzamida

15 Ejemplo 545A

ácido 6-amino-5-nitropiridin-3-sulfónico

20 El ácido 6-aminopiridin-3-sulfónico (20 g) en H_2SO_4 concentrado (80 mL) se calentó a 50°C hasta que se disolvió completamente. A esta solución se le añadió gota a gota HNO_3 humeante a lo largo de 20 minutos. La velocidad de adición se ralentizó para que la temperatura interna no sobrepasara los 55°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta se vertió en 150 g de hielo. La mezcla se agitó durante otra hora. El matraz completo se enfrió a 0°C, y se mantuvo a 0°C durante otras 2 horas. El sólido se recogió mediante filtración, y se lavó con agua/etanol frío 1:1 (20 mL), seguido de éter dietílico (10 mL). El sólido se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 545B

30 ácido 6-hidroxi-5-nitropiridin-3-sulfónico

35 El Ejemplo 545A (4,0 g) en HCl (37%, 12 mL) y agua (50 mL) se trató con nitrito de sodio (1,19 g) en agua (8 mL) gota a gota a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se calentó a continuación a reflujo durante 2 horas. El agua se separó mediante destilación para proporcionar un residuo casi seco. Después de que esto se enfriara a temperatura ambiente, se añadió una solución de etanol/agua 1:1 (20 mL). La suspensión resultante se enfrió a 0°C, y se mantuvo a 0°C durante 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 545C

40 cloruro de 6-cloro-5-nitropiridin-3-sulfonilo

45 Un mezcla del Ejemplo 545B (2,6 g), PCl_5 (5,91 g), y $POCl_3$ (10 mL) se calentó a 120°C durante 4 horas. La suspensión inicial se convirtió en una solución clara. El exceso de $POCl_3$ se separó mediante destilación. Después de que esto se enfriara a temperatura ambiente, el residuo se vertió en 50 g de hielo triturado. El sólido se extrajo en acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto bruto que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

50 Ejemplo 545D

6-cloro-5-nitropiridin-3-sulfonamida

55 El Ejemplo 545C en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a -10°C. A esta solución se le añadió gota a gota hidróxido de amonio concentrado (0,82 mL). La solución se agitó a -10°C durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a presión a temperatura ambiente. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

60 Ejemplo 545E

5-nitro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 545D por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 545F

5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-il) sulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

10 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 545E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 545G

15 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-((5-nitro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)piridin-3-il)sulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 545F por el Ejemplo 542E Ejemplo 542F. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,03 (s, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,01-7,07 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,11 (dd, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,51 (t, 1H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,17 (s ancho, 4H), 2,84 (s ancho, 2H), 2,16-2,34 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,58-1,61 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 546

25 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

Ejemplo 546A

30 N-(5-cloro-6-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il) sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-4-iloxi)benzamida

35 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 514F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 493B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 546B

40 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida

45 El Ejemplo 546A (0,22 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 N (4,3 M). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó, y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante un sistema de HPLC prep Gilson de fase inversa con una columna prep Phenomenex (Luna, 5 μ , C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 3H), 6,81 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,00 (s ancho, 4H), 2,41 (s ancho, 2H), 2,19 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,73-1,77 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 2H), 1,36-1,43 (m, 4H), 1,12-1,27 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 547

55 N-((3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)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

Ejemplo 547A

60 1-oxaespiro[2,5]octano-6-carbonitrilo

Una solución de 4-oxociclohexanocarbonitrilo (1,90 g) en dimetilsulfóxido (8 mL) se añadió gota a gota a una solución de t-butóxido de potasio (2,60 g) y yoduro de trimetilsulfoxonio (5,09 g) en dimetilsulfóxido (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche, se diluyó con salmuera al 20%, y se extrajo con 3x acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 20%, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se

concentraron. El producto bruto se purificó en una columna de 40 g utilizando un sistema ultrarrápido ISCO Companion eluyendo con hexano/acetato de etilo (6:4 a 5:5) para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 547B

5

cis-4-fluoro-4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonitrilo

Una solución de hidrofluoruro de piridina (2,25 g) en diclorometano (8 mL) se añadió gota a gota a una solución del Ejemplo 547A (0,780 g) en diclorometano (8 mL) en una botella de polietileno a 0°C. La reacción se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 43 horas. La mezcla de reacción se añadió lentamente a Na₂CO₃ acuoso saturado enfriado con hielo hasta pH=8-9 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se purificaron sobre una columna de sílice de 80g utilizando un sistema instantáneo ISCO Companion eluyendo con hexano/acetato de etilo (65:35 a 55:45) para proporcionar el producto deseado. El Ejemplo 548A también se aisló de esta reacción.

15

Ejemplo 547C

3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)-N,N-bis(2,4-dimetoxibencilo)bencenosulfonamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 329B reemplazando el Ejemplo 329A por el Ejemplo 517C y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 547B.

Ejemplo 547D

25 3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 517E reemplazando el Ejemplo 517D por el Ejemplo 547C.

Ejemplo 547E

N-(3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida.

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 G reemplazando el Ejemplo 1E por el Ejemplo 498C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 547D.

Ejemplo 547F

40 2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-(3-cloro-4-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida.

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 497C reemplazando el Ejemplo 497B por el Ejemplo 547E. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 13,14 (s, 1H), 11,18-12,10 s ancho 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,48-7,63 (m, 2H), 7,28-7,42 (m, 2H), 7,09-7,24 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,14-6,31 (m, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,05-3,26 (m, 4H), 2,69-2,93 (m, 3H), 2,10-2,37 (m, 6H), 1,89-2,11 (m, 7H), 1,50-1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 1H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 548

50

N-((3-cloro-4-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)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

Ejemplo 548A

55

trans-4-fluoro-4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonitrilo

El compuesto del título se preparó y se aisló como se describe en el Ejemplo 547B.

Ejemplo 548B

60

3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)-N,N-bis(2,4-dimetoxibencilo)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 329B reemplazando el Ejemplo 329A por el Ejemplo 517C y (tetrahidro-2H-piran-4-il) metanol por el Ejemplo 548A.

Ejemplo 548C

3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 517E reemplazando el Ejemplo 517D por el Ejemplo 548B.

Ejemplo 548D

N-(3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 G reemplazando el Ejemplo 1E por el Ejemplo 498C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 548C.

Ejemplo 548E

N-(3-cloro-4-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 497C reemplazando el Ejemplo 497B por el Ejemplo 548D. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,15 (s, 1H), 11,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46-7,64 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,11-7,23 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,30 (d, 2H), 3,10-3,25 (m, 5H), 2,81 (s, 2H), 2,09-2,35 (m, 6H), 1,70-2,07 (m, 10H), 1,40 (t, 2H), 0,83-1,02 (m, 6H).

Ejemplo 549

N-((5-cloro-6-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)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 549A

5-cloro-6-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 329B reemplazando el Ejemplo 329A por el Ejemplo 387A y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 547B.

Ejemplo 549B

N-(5-cloro-6-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 G reemplazando el Ejemplo 1E por el Ejemplo 498C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 549A.

Ejemplo 549C

2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-(5-cloro-6-((cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 497C reemplazando el Ejemplo 497B por el Ejemplo 549B. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) δ 8,92 (d, 1H), 8,39 s ancho 2H), 8,07 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,97-2,04 (m, 4H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 550

N-((5-cloro-6-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)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 550A

5-cloro-6-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 329B reemplazando el Ejemplo 329A por el Ejemplo 387A y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por el Ejemplo 548A.

5
Ejemplo 550B

N-(5-cloro-6-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

10
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 G reemplazando el Ejemplo 1E por el Ejemplo 498C y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 550A.

15
Ejemplo 550C

2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-(5-cloro-6-((trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

20
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 497C reemplazando el Ejemplo 497B por el Ejemplo 550B. RMN H^1 (400 MHz, piridina- d_5) δ 8,92 (d, 1H), 8,39 s ancho 2H), 8,07 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,17 (m, 3H), 3,01 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,97-2,04 (m, 4H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

25
Ejemplo 551

N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)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

30
Ejemplo 551A

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

35
El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 465A por el Ejemplo 400D en el Ejemplo 498B.

Ejemplo 551B

40
ácido 4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 551A por el Ejemplo 175D en el Ejemplo 175E.

45
Ejemplo 551C

N-(5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)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-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

50
El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 551B por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 493B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 551D

55
N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)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

60
El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 551C por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 542F. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,13 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,20 (s ancho, 4H), 2,95 (s muy ancho, 2H), 2,31 (s ancho, 4H), 1,98 (s, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,58 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,20 (s, 6H), 1,10 (s, 3H).

Ejemplo 552

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 525C por el Ejemplo 428D y en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,30 (m, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 2H), 5,85 (m, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 4H), 1,78 - 1,71 (m, 3H), 1,43 - 1,36 (m, 5H), 1,33 - 1,21 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

10 Ejemplo 553

N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

15 Ejemplo 553A

2-cloro-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

20 La N,N-dimetilformamida (1,298 mL) en diclorometano (2,0 mL) a -10°C se trató gota a gota con POCl_3 (1,426 mL). La mezcla se agitó durante 5 minutos y a continuación se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La solución se enfrió a -10°C , se trató gota a gota con una solución de 4-metoxi-4-metilciclohexanona (1,74 g) en diclorometano (2,5 mL) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo y una solución de acetato de sodio al 25%. Cuando el hielo se hubo fundido, la mezcla de reacción se vertió en un embudo separador y se extrajo con éter dietílico (4 x 125 mL). Los extractos en éter dietílico se lavaron con una solución acuosa de NaHCO_3 y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo de 0 a 5% en hexanos como eluyente.

30 Ejemplo 553B

2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

35 El Ejemplo 553A (1,55 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,542 g), acetato de paladio(II) (0,055 g), K_2CO_3 (2,84 g) y bromuro de tetrabutilamonio (2,65 g) se combinaron en un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió agua (9,13 mL). El vial se enjuagó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 45°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre salmuera y éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo de 5 a 20% en hexanos como eluyente.

40

Ejemplo 553C

2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

45 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 553B por 4-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 400C por piperazino-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A excepto que se añadió una pequeña cantidad de dimetilsulfóxido a la mezcla de reacción para disolver los reaccionantes.

50 Ejemplo 553D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de metilo

55 El Ejemplo 553C (1,46 g) en diclorometano (11,84 mL) se trató sucesivamente con cloruro de tritilo (0,667 g) y trietilamina (0,990 mL) y se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol de 0 a 4% en CH_2Cl_2 como eluyente.

Ejemplo 553E

60 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 553D por el Ejemplo 175D en el Ejemplo 175E.

Ejemplo 553F

N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

5 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 553E por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 531G por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 553G

10 N-((5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 553F por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 542F. RMN H^1 (500 MHz, piridina - d_5) δ 14,62 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,17 (t, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,62 (d, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (m, 6H), 1,88 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 554

20 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-([1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 554A

25 1-(tiazol-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo

30 Un mezcla de piperidin-4-carboxilato de metilo (2,045 g), 2-bromotiazol (1,64 g), y Cs_2CO_3 (5,86 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 554B

(1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol

40 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 554A por el Ejemplo 520A en el Ejemplo 520B.

Ejemplo 554C

45 5-cloro-6-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 554B por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 387A por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B.

Ejemplo 554D

50 N-(5-cloro-6-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

55 El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 554C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 554E

60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(5-cloro-6-([1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 554D por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 545F. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,17 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,30

(d, 2H), 3,94-3,99 (m, 2H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,05-3,12 (m, 6H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,04-2,12 (m 4H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 5H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 555

5

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(6-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 555A

10

(4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

Una solución de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,40 mL). La reacción se agitó durante 2 horas a -78°C a continuación se dejó que se templara a 0°C y se agitó durante 30 minutos. La suspensión resultante se sofocó con agua (10 mL), se diluyó con éter (50 mL) y se lavó con cloruro de amonio (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo utilizando un gradiente de acetato de etilo de 5% a 50%/diclorometano a lo largo de 30 minutos (flujo = 60 ml/min) produjo el compuesto del título en forma de una mezcla ~2:1 de isómeros cis y trans.

15

20

Ejemplo 555B

sal de ácido trifluoroacético 4-(aminometil)-1-metilciclohexanol

25

A una solución del Ejemplo 555A (0,75 g) en diclorometano (3 mL) se le añadieron una pocas gotas de agua seguido de ácido trifluoroacético (1,19 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadió ácido trifluoroacético adicional (0,5 mL). Después de 4 horas adicionales, la mezcla de reacción se concentró y se secó a alto vacío. El sólido oleoso resultante se trituró con éter dietílico con sonicación. La filtración y el lavado con éter dietílico produjo el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros cis y trans.

30

Ejemplo 555C

6-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-5-nitropiridin-3-sulfonamida

35

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 545D por el Ejemplo 387A y el Ejemplo 555B por (4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina en el Ejemplo 413A. Se aislaron dos isómeros mediante un sistema HPLC prep Gilson de fase inversa con una columna prep Phenomenex (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%.

40

Ejemplo 555D

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(6-(((1s,4s)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-5-nitropiridin-3-ilsulfonil)-2-(1-tritil-1H-indazol-4-iloxi)benzamida

45

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 555C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 555E

50

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(6-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino)-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 555D por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 542F. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,96-7,07 (m, 4H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,11 (dd, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,87 (s ancho, 2H), 2,30-2,34 (m, 4H), 2,18 (m 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,35-1,55 (m, 10H), 1,20-1,26 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

55

Ejemplo 556

60

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

Ejemplo 556A

6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 493A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 410E por el Ejemplo 329A en el Ejemplo 329B. Los productos de reacción brutos se purificaron mediante un sistema de HPLC prep Gilson de fase inversa una columna prep Phenomenex (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 556B

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 498C por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 556A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 556C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 556B por el Ejemplo 542E en el Ejemplo 542F. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,01-7,08 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,12 (dd, 1H), 4,26-4,30 (m, 3H), 3,18 (s, 4H), 2,91 (s ancho, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,16-2,18 (m 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 4H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 557

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 525D por el Ejemplo 428D en el Ejemplo 428E. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,29 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,73-6,68 (m, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,90-1,79 (m, 4H), 1,70-1,60 (m, 3H), 1,45-1,30 (m, 8H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 558

N-(4-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxamida

Ejemplo 558A

4-cianopiperidin-1-carboxamida

Un matraz de fondo redondo que contenía fosgeno (20% en peso en tolueno, 3,16 mL) y diclorometano (10 mL) se enfrió con un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,393 mL) y piperidin-4-carbonitrilo (0,441 g) en diclorometano (5 mL) a través de una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol (10 mL) y 2 mL de NH_3 7 N en metanol. La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró y el sólido residual se mezcló con salmuera (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (8x 25 mL). La solución orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5-10% en CH_2Cl_2 .

Ejemplo 558B

4-ciano-N-(2-nitro-4-sulfamoilfenil)piperidin-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 558A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 279A.

Ejemplo 558C

N-(4-(N-(2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxamida

ES 2 609 607 T3

El compuesto del título se preparó por medio de la sustitución del Ejemplo 400E por el Ejemplo 26C y el Ejemplo 558B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 177. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 14,58 (s, ancho 1H), 10,43 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,85 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,98 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

REIVINDICACIONES

1. A compuesto, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona entre:

- 5 N-((5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- N-((6-[(trans-4-carbamoilciclohexil)metoxi]-5-cloropiridin-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 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- N-((5-cloro-6-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]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 N-((5-cloro-6-[(1-metil-1H-imidazol-5-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-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- N-[[5-cloro-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- 20 N-((5-cloro-6-[(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- N-((5-cloro-6-[(2,2-difluorociclopropil)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;
- 25 N-((5-cloro-6-[(trans-4-cianociclohexil)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-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- 30 N-((5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- N-((3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-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-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- 35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-((3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
- 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-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]benzamida;
- 40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-ciano-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- N-[[3-cloro-4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- 45 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-[[5-cloro-6-[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
- N-[[5-cloro-6-[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
- 50 2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]morfolino-4-carboxilato de metilo;
- 2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolino-4-carboxamida;
- 2-[[4-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolino-4-carboxamida;
- 55 N-((5-cloro-6-[(trans-4-etil-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-[(cis-4-etil-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;
- 60 5-cloro-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;
- 5-cloro-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;
- N-((5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;

N-((5-cloro-6-[(trans-1-fluoro-4-idroxi-4-metilciclohexil)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;
 2-(1H-benzotriazol-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;
 5 2-(1H-benzotriazol-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-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida;
 N-[[3-cloro-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 10 N-((5-cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-idroxiciclohexil)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;
 2-(1H-benzotriazol-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;
 15 N-[[5-cloro-6-[[1R,2R,4R,5R]-5-idroxi-5-metilbiclo[2,2,1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-((5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 20 N-[[5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 2-(1H-benzotriazol-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;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-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;
 25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(trans-4-idroxi-4-metilciclohexil)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-[[4-[[[(cis-4-idroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 30 N-[[5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 35 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida;
 N-[[5-cloro-6-[(trans-4-idroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-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-[[4-[[[(cis-4-idroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-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-[[[(trans-4-idroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-ciano-4-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)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-(2-oxaesp[iro][3,5]non-7-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetraidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 50 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-N-((5-cloro-6-[(trans-4-idroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 N-((5-cloro-6-[(trans-4-idroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-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)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-[[3-nitro-4-[[[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[[(2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida;
 N-[[5-cloro-6-[[trans-4-(2-idroxiopropan-2-il)ciclohexil]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 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-ciano-4-[[trans-4-idroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil]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-ciano-6-[[trans-4-idroxi-4-metilciclohexil)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)-2-(1H-indazol-4-iloxi)-N-({5-nitro-6-
 [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonil)benzamida;
 2-(1H-benzotriazol-4-iloxi)-N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-
 (4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;
 5 N-({3-cloro-4-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)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-({3-cloro-4-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)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;
 10 N-({5-cloro-6-[(cis-4-ciano-1-fluorociclohexil)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-[(trans-4-ciano-1-fluorociclohexil)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-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)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;
 15 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-
 {[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida;
 N-({5-cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-
 metilciclohex-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-[[1-(1,3-tiazol-2-
 il)piperidin-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-[(6-[[[cis-4-hidroxi-4-
 metilciclohexil)metil]amino]-5-nitropiridin-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-[(6-[[[trans-4-hidroxi-4-
 metilciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 25 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-
 {[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida; y
 N-(4-{[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-
 iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)-4-cianopiperidin-1-carboxamida.

30 2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 y un excipiente.

35 3. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia maligna linfoide con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente.