

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 344**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2009 PCT/US2009/066722**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10065824**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09768289 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.02.2017 EP 2376197**

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

30 Prioridad:

04.12.2008 US 119844 P

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

06.07.2017

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (50.0%)

1 North Waukegan Road

North Chicago, IL 60064, US y

**THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF
MEDICAL RESEARCH (50.0%)**

72 Inventor/es:

BRUNCKO, MILAN; DAI, YUJIA;

DING, HONG; DOHERTY, GEORGE, A.;

ELMORE, STEVEN, W.; HASVOLD, LISA;

HEXAMER, LAURA; KUNZER, AARON, R.;

MANTEI, ROBERT, A.; MCCLELLAN, WILLIAM, J.;

PARK, CHANG, H.; PARK, CHEOL-MIN;

PETROS, ANDREW, M.; SONG, XIAOHONG;

SOUERS, ANDREW, J.; SULLIVAN, GERARD, M.;

TAO, ZHI-FU; WANG, GARY, T.;

WANG, LE; WANG, XILU;

WENDT, MICHAEL, D.;

CZABOTAR, PETER EDWARD;

LESSENE, GUILLAUME LAURENT y

COLMAN, PETER MALCOM

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 622 344 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias

5

Campo de la invención

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

10

Antecedentes de la invención

Las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 están asociadas con una serie de enfermedades. Por lo tanto existe una necesidad en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiban la actividad de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2.

15

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

20

La participación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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, cáncer de bazo y similares se describen en el documento PCT US 2004/36770 de propiedad común, publicado como WO 2005/049593, y PCT US 2004/37911, publicado como documento WO 2005/049594.

25

La participación 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 Hematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. La participación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos, 60/988,479. La participación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos de propiedad común con el número de serie 11/941.196.

30

35

Compendio de la invención

Una realización de esta invención, por tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, en donde los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

40

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-({4-{{(3-morfolin-4-ilpropil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-{{(3-morfolin-4-ilpropil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-{{(2-morfolin-4-ilet)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-({4-{{(2-morfolin-4-ilet)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-({4-{{(2-morfolin-4-ilet)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{(3-(dimetilamino)propil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(2-fluorofenoxi)benzamida;
 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil}sulfonil}benzamida;
 2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil}sulfonil}benzamida;
 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-((3-oxopiperazin-1-il)propil)amino)fenil}sulfonil}benzamida;
 2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil}sulfonil}benzamida;

50

55

60

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-4-il)fenoxi]benzamida;
 2-[2-(2-aminopiridin-3-il)fenoxi]-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; y
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzamida.

Otra realización se refiere a 2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización se refiere a una composición para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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 eficaz un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención son útiles en un método de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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 el método administrar al paciente 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 esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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 el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Descripción detallada de la invención

Las fracciones variables de la presente invención están representadas por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden estar incorporadas específicamente.

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

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

El término "grupo protector de 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-dimetoxibencil-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-nitrofenilitio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, y trifenilsililo.

El término "grupo protector de C(O)OH", según se utiliza en la presente memoria, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropirano 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltoetilo, feniltiommetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetsililo, y terc-butilmtoxifenilsililo.

El término grupo protector de OH o SH, según se utiliza en la presente memoria, significa benciloxycarbonilo, 4-nitrobenciloxycarbonilo, 4-bromobenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, 1,1-dimetilpropoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, isobutiloxycarbonilo, difenilmtoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxycarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxycarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxycarbonilo, 2-furfuriloxycarbonilo, 1-adamantiloxycarbonilo, viniloxycarbonilo, aliloxycarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxycarbonilo, 8-quinoliloxycarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmtil), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmtilo, trifenilmtilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetsililo, y terc-butilmtoxifenilsililo.

Compuestos

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos. 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 se determina por las Reglas de Prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan por ser de configuración cis o trans. Por ejemplo, véanse C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel y S.H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. Nueva York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en la que los términos "R" y "S" son los definidos por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en 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%. Por consiguiente, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Compuestos enriquecidos o marcados con isótopos

Los compuestos de la invención pueden existir en forma isotópica marcada o enriquecida que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o número másico más abundantemente encontrado en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radioactivos o no radioactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , 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 deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar mediante los métodos generales bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos pueden prepararse convenientemente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Ejemplos descritos en la presente memoria y en los Esquemas sustituyendo un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden tratarse con reactivos marcados con isótopos para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, el hidrógeno se puede intercambiar por deuterio por medio de la acción de un ácido deuterico tal como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, los procedimientos y productos intermedios relevantes, son descritos, por ejemplo, por Lizondo, J. et al., Drugs Fut, 21 (11), 1116 (1996); Brickner, S J y col., 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 Estados Unidos Núm. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y Publicación 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 usarse como patrones para determinar la efectividad de los inhibidores de Bcl-2 en análisis de unión. Los compuestos que contienen isótopos 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 vía 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 y eficaces, debido a que compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o debido a que los metabolitos producidos a partir del compuesto parental resultan tóxicos o carcinógenos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, págs. 2-36, Academic press, Londres, 1985; Kato et al., J. Labeled 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 radioactivos, tales como fármacos deuterados llamados "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 denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a aproximadamente 100% en moles. El reemplazo de hasta aproximadamente 15% de átomo normal por un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, observándose efectos adversos mínimos (Czajka D M y Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 196084: 770; Thomson J F, Ann. Nueva York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961201: 357). Se encontró que la sustitución aguda de hasta 15%-23% en los fluidos humanos con deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. págs.125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

El marcaje isotópico estable de un fármaco puede alterar sus propiedades físico-químicas tales como el pKa y la solubilidad lipídica. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula del fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Aunque algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopos estables son diferentes de las de la no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido al aumento de masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implique 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 metabolismo o transformación enzimática disminuirá las citadas reacciones, alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia con respecto al compuesto no isópico.

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

Otra realización más se refiere a composiciones para tratar enfermedades durante las cuales se expresan proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, 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 enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención que tiene la Fórmula (I).

Otra realización más se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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.

Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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.

Otra realización más se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, 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.

5 Los compuestos de la invención son útiles en métodos de tratamiento de enfermedades en un paciente durante las cuales se expresan proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, 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.

10 Otra realización más se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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 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 del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides con origen de 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 dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

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

40 Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, bucalmente, oftálmicamente, oralmente, osmóticamente, parenteralmente (intramuscularmente, intraperitonealmente intraesternalmente, intravenosamente, subcutáneamente), rectalmente, tópicamente, transdérmicamente o vaginalmente.

45 Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la invención dependen del receptor del tratamiento, del trastorno que se trata y de su gravedad, de la composición que contiene el compuesto, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la duración del tratamiento, de la potencia del compuesto, su tasa de aclaramiento y de si se administra o no otro fármaco. La cantidad de un compuesto de esta invención usada para preparar una composición que se administra diariamente a un paciente en una dosis única o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis única contienen estas cantidades o una combinación de sus submúltiplos.

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

60 Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de la invención que se debe administrar oralmente en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido alginico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crosprovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa,

glicerol, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato sódico, 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 debe administrar oftálmica u oralmente 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 debe 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 debe administrar parenteralmente 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 aráquis, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro de sodio, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que tiene que administrarse por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y mezclas de los mismos.

Se espera que los compuestos de la invención sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora quinasa, otros Inhibidores de promotores de apoptosis (por ejemplo Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de Bcr-Abl quinasa, anticuerpos BiTE (Captador Bi-Específico de células T), productos conjugados de fármacos de anticuerpos, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor del homólogo del oncogén de la leucemia (ErbB2), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intecalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de Jak2, diana de mamífero de inhibidores de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasa regulados por la señal extracelular activada por mitógeno, proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterápicos de platino, inhibidores de quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinositido-3 quinasa (PI3K), inhibidores de proteosomas, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasas de receptores, alcaloides de plantas retinoides/deltóides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquina ligasa, y similares, y combinados con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos bi-específicos que dirigen a las células T para atacar células cancerosas uniendo simultáneamente las dos células. La célula T ataca a continuación a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de los anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por medio de los que las células T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es por excitosis de componentes de gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría mejorar los efectos citotóxicos provocados por las células T cuando se dirigen a células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux y J.A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos químicamente modificados. Las modificaciones no eliminan la actividad celular, sino más bien confieren una mayor estabilidad y/o una mayor potencia celular. Los ejemplos de las modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótido, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, sus combinaciones y similares. El ARNip puede tener longitudes variables (por ejemplo, 10-200 bps) y estructuras (por ejemplo, horquillas, hebras sencillas/dobles, protuberancias, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en células para proporcionar silenciamiento génico activo. Un ARNip bicatenario (ARNdh) 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 cadena efectora y/o antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARN que se dirigen a Mcl-1 aumentan la actividad de ABT-263 (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)(trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-(1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) en múltiples líneas celulares tumorales (Tse et. Al, Cancer Research 2008, 68(9), 3421 y referencias allí citadas).

- Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalente se diseñan para tener los tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente no son anticuerpos naturales. 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 unen proteínas que comprenden dos o más sitios de unión al antígeno. Dichas DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión a DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se denominan IgG de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno. Las DVD multispecíficas incluyen proteínas de unión a DVD que unen 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, CLORETAZINA[®] (Laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, descarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, TREANDA[®] (Bendamustina), treosulfán, rofosfamida y similares.
- Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina quinasa del receptor específica de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz tipo 2 (MMP-2) inhibidores de la metaloproteínasa 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 endotelial vascular (VEGFR) y similares.
- Los antimetabolitos incluyen ALIMTA[®] (Pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA[®] (capecitabina), carmofur, LEUSTAT[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, octoesfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etilicitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxíurea, ALKERAN[®] (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocofosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.
- Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina 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 ((-)-gospol), GENASENSE[®] (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737) N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl) benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- Los inhibidores de Bcr-Abl quinasa 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-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (rofecoxib) y similares.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB[®] (lapatinib) y similares.
- Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569,

ES 2 622 344 T3

- PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- 5 Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (Anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- 10 Los inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.
- Los productos conjugados de fármacos 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
- 15 Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a TRAIL o receptores de muerte (p.ej., DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 20 Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 y similares.
- 25 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.
- 30 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC[®] (salsalato), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (ketoprofeno), RELAFEN[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE[®] (naproxeno) y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenaco), INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindaco), TOLECTIN[®] (tolmetina), LODINE[®] (etodolaco), TORADOL[®] (ketorolaco), DAYPRO[®] (oxaprozina) y similares.
- 35 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN[®] (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN[®] (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- 40 Los inhibidores de quinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.
- Los inhibidores de fosfoinositido-3 quinasa (PI3K) incluyen wortmannina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- 45 Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN[®] (Bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG 13736), AZD 2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR[®] (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT[®] (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474), y similares.
- 50 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarubicina, actinomicina D, amrrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE[®] (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX[®] o MYOCET[®] (doxorubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarubicina, ZAVEDOS[®] (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR[®] (valrubicina), zinostatina y similares.
- 55 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatearina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR[®] (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE[®] (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE[®] o PHARMORUBICIN[®] (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxicamptotecina, gimatecano, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecano, sobuzoxano, SN-38, tafluposido, topotecano y similares.
- 60

5 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 CD20 tipos I y II, 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.

10 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX[®] (anastrozol), AROMASINA[®] (exemestano), arzoxifeno, CASODEX[®] (bicalutamida), CETROTIDE[®] (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN[®] (trilostano), dexametasona, DROGENIL[®] (flutamida), EVISTA[®] (raloxifeno), AFEMA[™] (fadrozol), FARESTON[®] (toremifeno), FASLODEX[®] (fulvestrant), FEMARA[®] (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL[®] (doxercalciferol), RENAGEL[®] (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE[®] (megesterol), MIFEPREX[®] (mifepristona), NILANDRON[™] (nilutamida), NOLVADEX[®] (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS[™] (abarelix), prednisona, PROPECIA[®] (finasterida), rilostano, SUPREFACT[®] (buserelina), TRELSTAR[®] (hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de Histrelina), VETORYL[®] (trilostano o modastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

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

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

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

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

30 Los ejemplos de compuestos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes mejoradores de la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE[®] (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], (IFN- α), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN[®] (tasonermina), BEXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno linfocitario citotóxico 4), descarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE[®] (lenograstim), lentinano, interferón alfa de leucocitos, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna de melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG[™] (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN[®] (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX[®] (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS[®] (Bacilo Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (compuesto 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.

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

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

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

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

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

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

Además, los compuestos de la invención pueden combinarse con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN[®] (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN[®] (exisulind),

AREDIA[®] (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canvazina (vacuna), CEAVAC[®] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleucina), CEPLENE[®] (dihidrocloreto de histamina), CERVARIX[®] (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMICINA[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN[®]); P: prednisona), CYPATTM (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de toxina diftérica fusionada a través de un ligador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107RTM (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINA[®] (loción de liposomas T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906 (epitelol B), GARDASIL[®] (vacuna recombinante de virus papilomavirus humano quadivalente (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), exotoxina de pseudomonas de IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilenotetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXINA[®] (Glucuronato de trimetrexato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (tratamiento de la vacuna del melanoma), ONCOVAX[®] (Vacuna de IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecano), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX[™] (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINA[®] LA (lanreótido), SORIATANE[®] (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), TAXOPREXINA[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[®] (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), TNFERADE[™] (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para la necrosis tumoral (STn-KLH), thymitaq (dihidrocloreto 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 α de necrosis tumoral), TRACLEER[®] O ZAVESCA[®] (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (trióxido de arsénico), VIRULIZINA[®] ucrania (derivado de alcaloides de la planta Celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XICIRINA[®] (motexafin gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[®] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), ZOMETA[®] (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

Datos

35 La determinación de la utilidad de los compuestos de la invención como aglutinantes e inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas se llevó a cabo utilizando el Análisis de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió de Invitrogen (número de catálogo PV4216).

40 Síntesis de la sonda

Todos los reactivos se utilizaron según se obtuvieron del proveedor a menos que se especifique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos incluyendo diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos de aminoácidos precargados de 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 José, CA. La resina de síntesis de péptidos (resina MBHA Fmoc-Rink amida) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. Se obtuvo el isómero individual de éster succinimidílico de 6-carboxifluoresceína (6-FAM-NHS) de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo 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 masa de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas con electronebulización (ESI-MS) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San José, CA) en modo de iones positivo y negativo.

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

Los péptidos se sintetizaron con, como máximo, 250 μ moles de resina de Wang precargada/recipiente en un sintetizador de péptidos ABI 433A utilizando ciclos de acoplamiento Fastmoc[™] de escala de 250 μ moles. Se utilizaron cartuchos precargados que contenían 1 mmol de Fmoc-aminoácidos convencionales, con la excepción de la posición de anclaje del fluoróforo, donde se colocó 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH en el cartucho, con seguimiento

de la conductividad. La acetilación N-terminal se llevó a cabo utilizando 1 mmol de ácido acético en un cartucho bajo condiciones de acoplamiento convencionales.

Eliminación de 4-metiltritol (Mtt) de la lisina

5 La resina del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmeda. 150 ml de diclorometano: triisopropilsilano: ácido trifluoroacético 95: 4: 1 fluyó a través del lecho de resina durante 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo intenso y luego se desvaneció hasta amarillo pálido. Se hicieron circular 100 ml de N,N-dimetilformamida a través del lecho a lo largo de 15 minutos. Después, la resina se lavó tres veces con N,N-dimetilformamida y se filtró. Los ensayos con ninhidrina mostraron una señal fuerte para la amina primaria.

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

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

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

20 Los péptidos se escindieron de la resina mediante agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión consistente en 80% de TFA, 5% de agua, 5% de tioanisol, 5% de fenol, 2,5% de TIS y 2,5% de EDT (1 mL/0,1 g resina). La resina se separó por filtración y enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó del material filtrado 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 bruto.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

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

Procedimiento general para la HPLC analítica

40 La HPLC analítica se realizó en un sistema de la serie 1200 de Hewlett-Packard con un detector de matriz de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A que funcionaba con un soporte lógico ChemStation 3D HPLC versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC de 4,6 x 250 mm cargada con partículas de ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å y eluida con uno de los métodos de gradiente enumerados a continuación después de un preequilibrado en las condiciones iniciales durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: TFA al 0,1%-agua 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

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

Síntesis alternativa de Sonda peptídica F-Bak: Acetilo- (SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

60 El péptido protegido se ensambló sobre 0,25 mmoles de resina MBHA de Fmoc-Rink amida (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automatizado Applied Biosystems 433A que ejecuta ciclos de acoplamiento Fastmoc™ usando cartuchos de aminoácidos precargados de 1 mmol, excepto para la lisina marcada con fluoresceína (6-FAM), en la que se pesó 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltritol) en el cartucho. El grupo acetilo N-terminal se incorporó poniendo 1 mmol de ácido acético en un cartucho y acoplándolo como se ha descrito anteriormente. La eliminación

selectiva del grupo 4-metiltrilito se realizó con una solución de DCM:TIS:TFA (v/v/v) 95:4:1 que se hizo circular a través de la resina durante 15 minutos, seguido de enfriamiento con un flujo de dimetilformamida. La 6-carboxifluoresceína-NHS de isómero único se hizo reaccionar con la cadena lateral de la lisina en DIEA al 1% en N,N-dimetilformamida y se confirmó que se completó mediante ensayo con ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas laterales se desprotegeron mediante tratamiento con TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano:3,6-dioxa-1,8-octanoditiol 80:5:5:5:2,5:2,5 (v/v/v/v/v/v), y el péptido bruto se recuperó por precipitación con éter dietílico. El péptido en bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa, y su pureza e identidad se confirmaron mediante cromatografía líquida analítica de alto rendimiento de fase inversa y espectrometría de masas por desorción con láser asistida por matriz ($m/z = 2137,1 M + H^+$)).

Análisis de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET)

Los compuestos representativos se diluyeron seriadamente en dimetilsulfóxido (DMSO) partiendo de 50 μ M (2 x concentración inicial, DMSO al 10%) y 10 μ L se transfirieron a una placa de 384 pocillos. A continuación se añadieron 10 μ L de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada pocillo a las concentraciones finales listadas en la TABLA 1. Las muestras se mezclan después en un agitador durante 1 minuto y se incuban durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada placa de ensayo como controles negativo y positivo, respectivamente. La fluorescencia se midió en el 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) se muestran en la Tabla 2 a continuación y se determinaron utilizando la ecuación de Wang (Wang Z.-X. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

TABLA 1. Proteína, sonda y anticuerpo utilizados para los análisis TR-FRET

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-2	Sonda de péptido F-Bak Acetil-(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

Las muestras se mezclaron a continuación en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada placa de ensayo como controles negativo y positivo, respectivamente. La fluorescencia se midió en el 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 respectivos se muestran en la TABLA 2 a continuación. Cuando la K_i para un compuesto se representa como ">" (mayor que) un cierto valor numérico, se pretende significar que el valor de afinidad de unión es mayor que los límites de detección del ensayo utilizado. Donde K_i para un compuesto se representa como "<" (menor que) un cierto valor numérico, se pretende que signifique que el valor de afinidad de unión es inferior al límite de detección del ensayo utilizado.

De los compuestos de la Tabla 2, los compuestos de los Ejemplos 114, 125, 126, 129, 135 y 137 son compuestos de la invención.

Todos los demás ejemplos son ejemplos de referencia.

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

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: K_i (μ M) de Bcl-2	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: K_i (μ M) de Bcl-2
1	0,008354	207	0,000074
2	0,031467	208	0,000261
3	0,000827	209	<0,000010
4	0,002474	210	0,00002

ES 2 622 344 T3

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2
5	0,000746	211	0,001338
6	0,000787	212	0,000375
7	0,002592	213	0,000031
8	0,003451	214	0,000221
9	0,000754	215	0,002954
10	0,00072	216	0,000027
11	0,000171	217	0,000174
12	0,000331	218	0,000175
13	0,001621	219	0,014857
14	0,000079	220	0,000127
15	0,000586	221	0,000227
16	0,003039	222	>1,195000
17	0,005578	223	0,010911
18	0,002487	224	0,005603
19	0,001679	225	0,003283
20	0,003965	226	0,007586
21	0,014054	227	0,000174
22	0,005455	229	0,001085
23	0,00827	230	0,002833
24	0,014984	231	0,036946
25	0,001501	232	0,001047
26	0,000511	233	0,000037
27	0,002212	234	0,000099
28	0,001326	235	0,000039
29	0,000903	236	0,000071
30	0,000071	237	0,000197
31	0,002007	238	0,000124
32	0,001584	239	0,000105
33	0,007173	240	0,000912
34	0,000049	241	0,000141
35	0,000022	242	0,000092
36	0,00007	243	0,000069
37	0,000005	244	0,001734
38	0,000013	245	0,00048
39	0,000019	246	0,000065
40	0,000019	247	0,000039
41	0,000027	248	0,000051
42	0,00003	249	0,000168
43	0,000034	250	0,000672

ES 2 622 344 T3

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2
44	0,000036	251	0,000435
45	0,000047	252	0,001147
46	0,000047	253	0,000005
47	0,000005	254	0,000119
48	0,000053	255	0,007013
49	0,000062	256	0,000105
50	0,000062	257	0,000097
51	0,000066	258	0,000083
52	0,000072	259	0,000165
53	0,000077	260	0,011834
54	0,000082	261	0,000186
55	0,00009	262	0,000276
56	0,000106	263	0,00011
57	0,000147	264	0,000068
58	0,000155	265	0,000363
59	0,000184	266	0,00081
60	0,000187	267	0,028426
61	0,00022	268	0,000042
62	0,000227	269	0,000469
63	0,000438	270	>1,195000
64	0,000458	271	0,001908
65	0,00052	272	0,00124
66	0,000592	273	0,000516
67	0,000807	274	0,000936
68	0,005934	275	0,000081
69	0,008246	276	0,000199
70	0,020421	277	0,000017
71	0,031597	278	0,039967
72	0,031666	279	0,001703
73	0,03226	280	0,00755
74	0,18943	281	0,000111
75	0,076832	282	0,001012
76	0,2395	283	0,01721
77	0,45052	284	0,079348
78	>1,195000	285	0,000037
79	0,099826	286	0,003181
80	0,14872	287	0,000131
81	0,031048	288	0,000017
82	0,51156	289	<0,000010

ES 2 622 344 T3

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2
83	>1,195000	290	0,000251
84	0,013654	291	0,000273
85	0,005626	292	0,000191
86	0,005263	293	0,000233
87	0,26427	294	0,000127
88	>1,195000	295	0,000077
89	0,006111	296	<0,000010
90	0,010626	297	<0,000010
91	>1,195000	298	0,000054
92	0,002569	299	0,051687
93	0,01683	300	0,013659
94	0,56121	301	0,000113
95	0,000428	302	<0,000010
96	>1,195000	303	0,000092
97	0,14659	304	0,000822
98	0,000959	305	0,000146
99	0,071364	306	0,000671
100	0,11299	307	0,000524
101	0,6695	308	0,00004
102	0,043518	309	0,00069
103	0,006755	310	0,000155
104	0,002321	311	0,000185
105	0,003567	312	0,000531
106	0,21452	313	<0,000010
107	0,000331	314	0,003094
108	nd	315	0,004555
109	0,000237	316	0,000058
110	0,000039	317	0,000205
111	0,01744	318	<0,000010
112	0,000042	319	0,000198
113	0,000032	320	0,000028
114	0,000036	321	0,000029
115	0,000042	322	0,00453
116	0,000123	323	0,003484
117	0,000072	324	<0,000010
118	0,000151	325	0,000183
119	0,000156	326	0,000037
120	0,000214	327	0,000212
121	0,000081	328	0,000068

ES 2 622 344 T3

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2
122	<0,000001	329	0,000108
123	0,00011	330	<0,000010
124	0,000033	331	0,000238
125	0,000075	332	0,000034
126	0,000068	333	0,000107
127	0,00003	334	0,000197
128	0,000064	335	<0,000010
129	0,000107	336	<0,000010
130	0,000067	337	0,000049
131	0,000066	338	<0,000010
132	0,000211	339	0,000057
133	0,000055	340	0,000385
134	0,000181	341	0,000017
135	0,000068	342	0,003340
136	0,000177	343	0,000009
137	0,000021	344	0,000042
138	0,000016	345	0,000005
139	0,000125	346	< 0,000010
140	0,000223	347	0,000377
141	0,000482	348	0,003779
142	0,000071	349	0,000019
143	0,000053	350	< 0,000010
144	0,000028	351	0,002843
145	0,000057	352	0,000079
146	0,00004	353	0,000016
147	0,000127	354	0,000114
148	0,000106	355	0,009567
149	0,00003	356	0,002822
150	0,000759	357	0,000177
151	0,006935	358	0,000062
152	0,018589	359	0,000110
154	0,000012	360	0,000050
155	0,000062	361	0,000015
156	0,000035	362	0,000033
157	0,00072	363	< 0,000010
158	0,000619	364	0,000014
159	0,000526	365	0,004551
160	0,000028	366	0,006052
161	0,000031	367	0,000012

ES 2 622 344 T3

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki (µM) de Bcl-2
162	0,000048	368	< 0,000010
163	0,000686	369	0,000014
164	0,000056	370	< 0,000010
165	0,00012	371	< 0,000010
166	0,000082	372	0,014978
167	0,001345	373	1,195000
168	0,028343	374	0,005337
169	0,000498	375	0,327810
170	0,000036	376	0,057705
171	0,000066	377	0,002323
172	0,000549	378	< 0,000010
173	0,000019	379	0,017948
174	0,000037	380	0,008274
175	0,000046	381	0,000020
176	0,00024	382	0,000114
177	0,000037	383	0,427490
178	0,000175	384	0,006233
179	0,000036	385	0,049293
180	0,000112	386	< 0,000010
181	0,000119	387	< 0,000010
182	0,000172	388	0,000020
183	0,00253	389	< 0,000010
184	0,000155	390	< 0,000010
185	0,000083	391	< 0,000010
186	0,000035	392	< 0,000010
187	0,000054	393	< 0,000010
188	0,000073	394	0,000018
189	0,000036	395	0,000077
190	0,000077	396	< 0,000010
191	0,000552	397	0,000137
192	0,000024	398	0,000175
193	0,000064	399	< 0,000010
194	0,000317	400	0,000082
195	0,000684	401	0,000035
197	0,00022	402	0,000039
198	<0,000010	403	0,002136
199	0,000244	404	0,000069
200	0,000081	405	0,000354
201	0,00001	406	0,000166

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: K_i (μ M) de Bcl-2	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: K_i (μ M) de Bcl-2
202	0,020043	407	0,000946
203	0,000084	408	0,001160
204	0,000075	409	0,000686
205	0,000153	410	< 0,000010
206	0,000037	411	0,021291

5 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 inhibe la unión de una proteína a otra proteína. De manera que un gran valor de K_i indica una baja afinidad de unión y un pequeño valor de K_i indica una alta afinidad de unión.

10 Los datos de la Tabla 2 muestran las constantes de inhibición para la inhibición de una sonda de péptido Bak BH3 para la proteína Bcl-2 e indican que los compuestos de los Ejemplos de acuerdo con la invención tienen afinidades de unión altas para la proteína anti-apoptótica Bcl-2. Por lo tanto, se espera que los compuestos tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa la proteína anti-apoptótica Bcl-2,

15 Se espera que, debido a que los compuestos de la invención se unen a Bcl-2, también tendrían utilidad como aglutinantes para proteínas anti-apoptóticas que tienen estrecha homología estructural con Bcl-2, tales como, por ejemplo, las proteínas Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 y Bfl-1/A1 anti-apoptóticas.

20 La participación de las proteínas Bcl-2 en cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias 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 próstata, bazo y similares se describe en el documento PCT US 2004/36770 de propiedad común, publicado como documento WO 2005/049593, y el documento PCT US 2004/37911, publicado como documento WO 2005/049594,

25 La participación 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 Hematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418,

30 La participación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos, 60/988,479,

La participación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos con número de serie 11/941,196,

35 La expresión en exceso de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los mismos en diversos cánceres y trastornos del sistema inmunitario. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, tipos de tumores hematológicos y sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, carcinoma de 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 (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, 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 de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), linfangioendotelio-sarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin), neoplasias malignas y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides con origen de 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 periférico, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible a hormonas (refractario)), cáncer de recto, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándula sebácea, seminoma, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero y tumor de Wilms y similares.

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

Los trastornos autoinmunitarios incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada con el trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad bulosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectopicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria de adultos (aguda), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por alcohol, Hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis alérgica de contacto, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración celular del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística) flúter auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoide), hipoglicemia autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de la médula ósea, bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama del haz, tos, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación de derivación cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartilago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelares, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con la quimioterapia, clamidia, coleostasis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad autoinmunitaria crónica asociada con el trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia variada común colorectal (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conjuntivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs ancho, cor pulmonale, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados con terapia con citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis-esclerodermia, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arterioesclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad difusa por cuerpos de Lewy, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down de edad madura, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean la dopamina del SNC, receptores, sensibilidad a fármacos, eccema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad pulmonar fibrótica, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular,

glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario goitroso (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada con hem siderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemacromatosis, neoplasias malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, purpura 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 hiperkinético, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinético, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus insulino dependiente, 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, lipidemia, 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 conjuntivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedad mixta del tejido conjuntivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, mycobacterium avium intracellulare, mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos miocárdicos, carcinoma nasofaríngeo, neumopatía 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 POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de cambios cutáneos), síndrome post-perfusión, síndrome post-bomba, síndrome de cardiectomía post-IM, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixoedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conjuntivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial postinflamatoria, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, enfermedad de Reiter, enfermedad renal, NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome séptico, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a la enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios de piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia medular, degeneraciones espinocerebelares, espondiloartropatía, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular tipo I esporádica, deficiencia poliglandular tipo II esporádica, 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 sistémica de aparición juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada al lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, esclerosis pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de células T o FAB, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediadas por tipo Th2 y tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (hepatitis por anticuerpos anti-LKM), resistencia a insulina 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 difusa vasculítica, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda con vitíligo, infecciones virales y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado con virus, granulomatosis de Wegener, síndrome Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada con yersinia y salmonella, y similares.

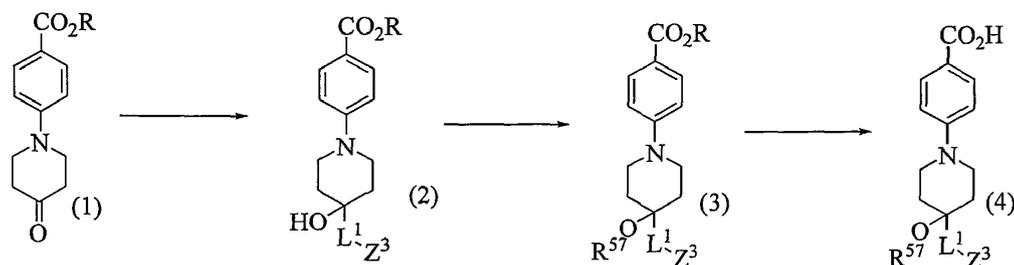
Esquemas y Experimentación

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-ftalaziniidil dietil éter de 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 dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

Los siguientes esquemas se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de procedimientos y aspectos conceptuales de procedimientos para fabricar los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse mediante procedimientos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en la presente memoria. Se entiende que se puede variar el orden de las etapas en los procedimientos, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción pueden sustituirse por aquellos específicamente mencionados, y que los radicales vulnerables pueden ser protegidos y desprotegidos, según sea necesario.

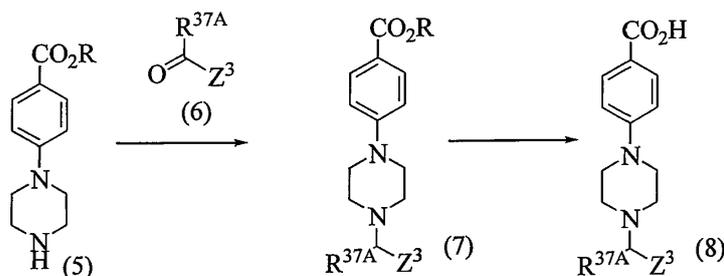
Los siguientes esquemas son aplicables a la fabricación de compuestos de la invención sólo en la medida en que conducen a compuestos de los Ejemplos 114, 125, 126, 129, 135, 137, 246, 247, 254, 309, 406, 407 y 408.

ESQUEMA 1



Los compuestos de fórmula (4) se pueden preparar como se muestra en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar los compuestos de Fórmula (1), que son representativos de los compuestos descritos en la presente memoria. Los compuestos de Fórmula (1) en donde R es alquilo, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (2) utilizando Z³L¹MgX¹, 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 R⁵⁷X², en donde X² es un haluro y R⁵⁷ se describe en la presente memoria. Los compuestos de Fórmula (3), cuando se tratan con NaOH acuoso o LiOH, proporcionarán compuestos de Fórmula (4).

ESQUEMA 2

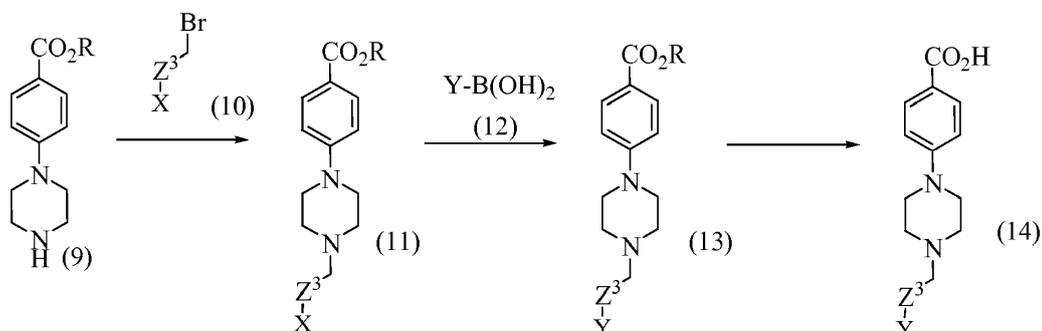


Como se muestra en el ESQUEMA 2, los compuestos de Fórmula (5) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (7). Los ejemplos de

agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro soportado con 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 8 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

5

ESQUEMA 3

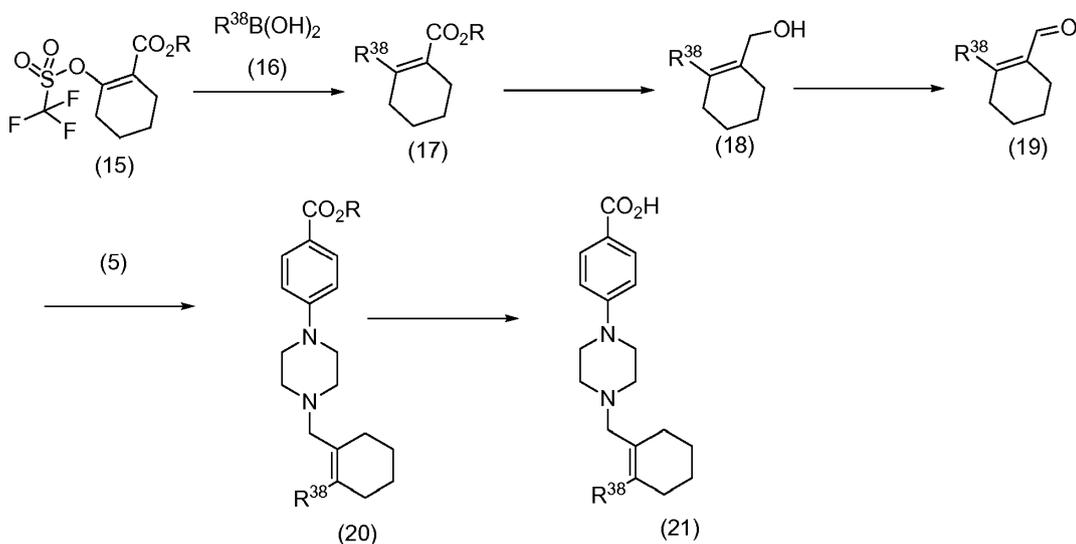


Los compuestos de Fórmula (9), cuando se hacen reaccionar con un compuesto de Fórmula (10) en donde X es un haluro o triflato, y una base proporcionarán un compuesto de Fórmula (11). Las bases útiles en la reacción incluyen trietilamina, diisopropilamina y similares. Los compuestos de Fórmula (13), en donde Y se describe en la presente memoria para los sustituyentes en Z^3 , se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (11) y 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 8 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

10

15

ESQUEMA 4

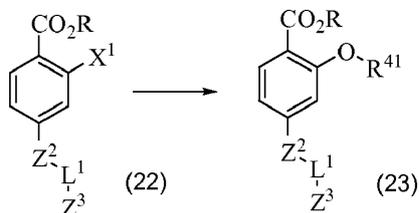


Como se muestra en el ESQUEMA 4, los compuestos de Fórmula (17) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (15) y los compuestos de Fórmula (16), en donde R es alquilo y R^{38} se describe en la presente memoria, utilizando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos 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 peryodinato 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 con 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

30

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 8 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

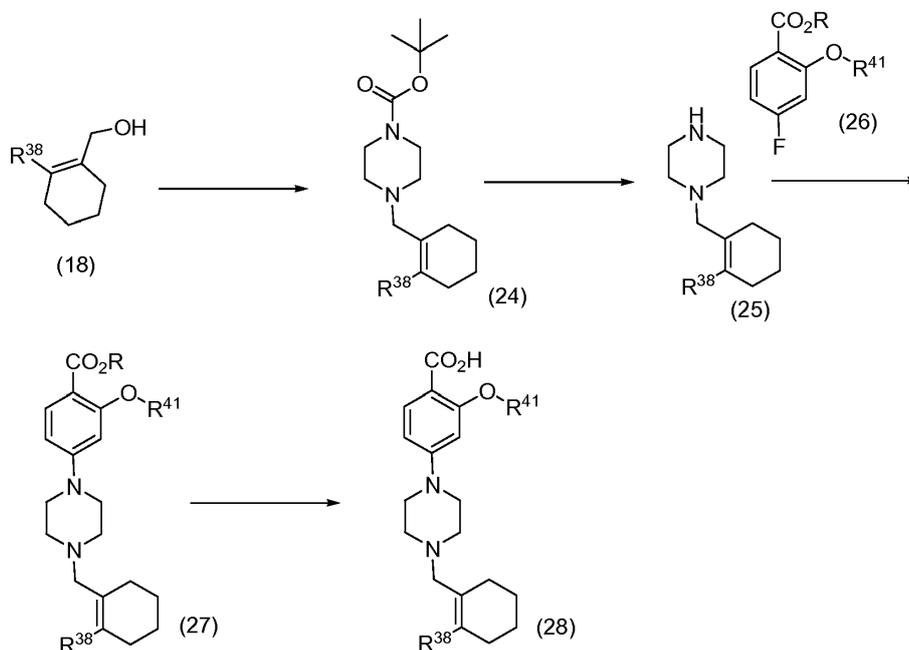
ESQUEMA 5



5 Como se muestra en el ESQUEMA 5, los compuestos de Fórmula (22), en donde R es alquilo, pueden convertirse en los compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar los primeros, en donde X¹ es Cl, Br, I o CF₃SO₃⁻, y compuestos de Fórmula R⁴¹-OH y un catalizador, con o sin una primera base. Los ejemplos de catalizadores incluyen complejo de trifluorometanosulfonato de cobre(I)-tolueno, PdCl₂, Pd(OAc)₂, y Pd₂(dba)₃. Los ejemplos de las primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃CO₄, y mezclas de las mismas.

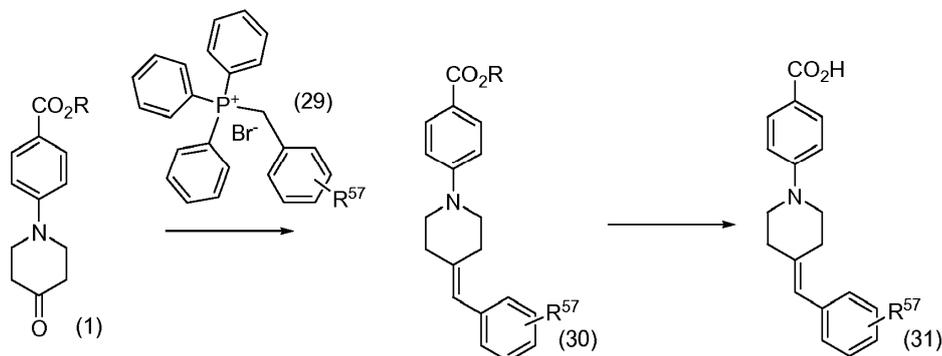
15 Los compuestos de Fórmula (22) también se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar los primeros, cuando X¹ es Cl, F o NO₂, y los compuestos de Fórmula R⁴¹-OH con una primera base. Los ejemplos de las primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃,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

ESQUEMA 6



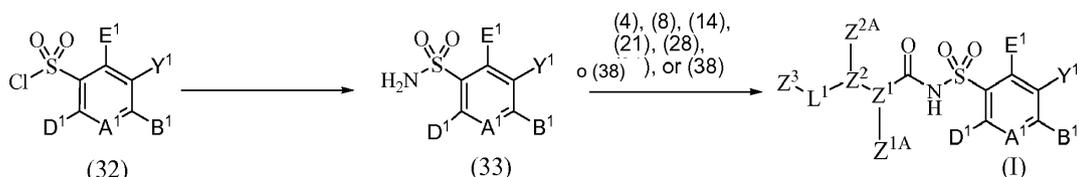
20 Los compuestos de Fórmula (18) se pueden hacer reaccionar con cloruro de mesilo y una base tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, seguida de N-t-butoxicarbonilpiperazina, para proporcionar los compuestos de Fórmula (24). Los compuestos de Fórmula (25) se pueden preparar haciendo reaccionar 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 8 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 7



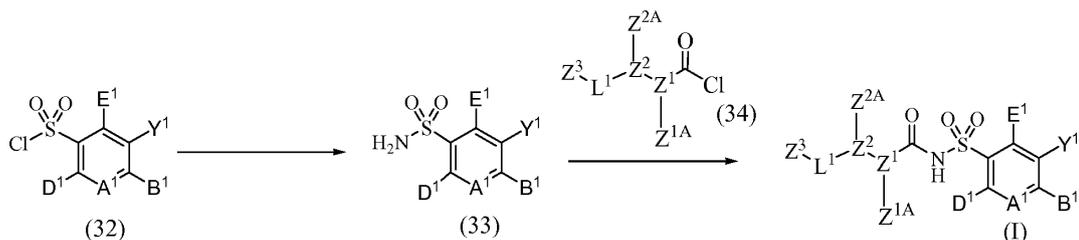
5 Como se muestra en el ESQUEMA 7, los compuestos de Fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con un bromuro de trifenilfosfonio apropiado de Fórmula (29) y una base tal como, pero sin limitarse a, hidruro de sodio o n-butil-litio para proporcionar los compuestos de Fórmula (30). La reacción se lleva a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

ESQUEMA 8



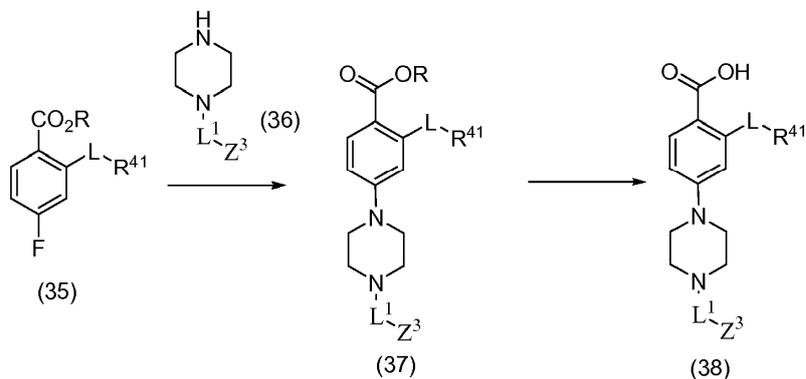
10 Como se muestra en el ESQUEMA 8, los compuestos de Fórmula (32), que se pueden preparar como se describe en la presente memoria, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (33) haciendo reaccionar el compuesto con amoníaco. Los compuestos de Fórmula (33) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos de Fórmula (4), (8), (14), (21), (28), (31) o (38) y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Los ejemplos de agentes de acoplamiento incluyen hidrocloruro de 1-metil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y sus mezclas.

ESQUEMA 9



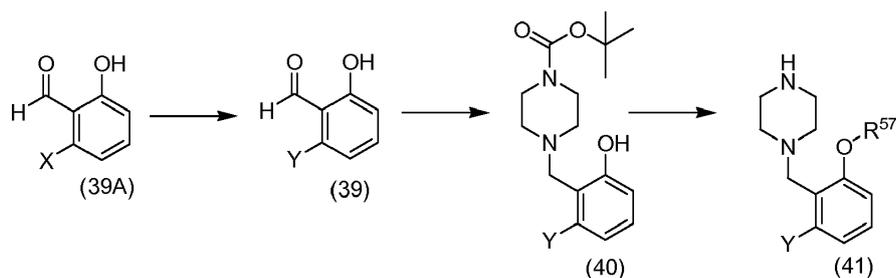
20 Los compuestos de Fórmula (33), preparados como se describe en el ESQUEMA 8, también se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos de Fórmula (34) y una primera base. Los ejemplos de las primeras bases incluyen, pero no se limitan a, hidruro sódico, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y sus mezclas.

ESQUEMA 10



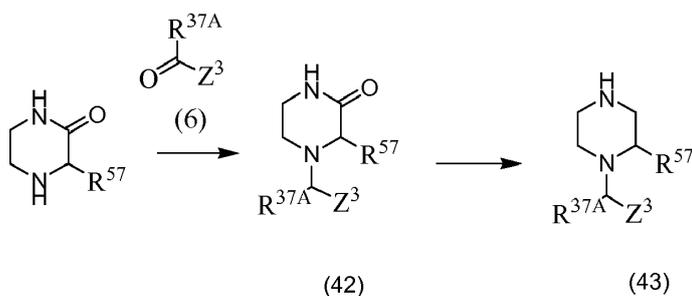
Como se muestra en el ESQUEMA 10, los compuestos de Fórmula (35), en donde L es un enlace, alquilo, O, S, S(O), S(O)₂, NH, etc., se pueden hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (36), para proporcionar los compuestos de Fórmula (37). La reacción se lleva a cabo típicamente a temperaturas elevadas 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 8 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 11



Los compuestos de Fórmula (39), en donde Y se describe en la presente memoria para sustituyentes en Z³, 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 las 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 piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar los compuestos de Fórmula (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 R⁵⁷X, 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 10 en donde L¹-Z³ se muestra en la Fórmula (41).

ESQUEMA 12



Como se muestra en el ESQUEMA 12, las piperazin-2-onas sustituidas en donde R⁵⁷ es alquilo, puede hacerse reaccionar con los compuestos de Fórmula (6) 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 a 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 10 en donde L^1-Z^3 se muestra en la Fórmula (43).

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

De los siguientes ejemplos, los Ejemplos 114, 125, 126, 129, 135, 137, 246, 247, 254, 309, 406, 407 y 408 se refieren a compuestos de la invención.

Todos los demás ejemplos son únicamente de referencia.

Ejemplo 1

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

Ejemplo 1A

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

El 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído (4,1 g), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,23 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,61 g) en CH_2Cl_2 (60 mL) se agitaron durante 24 horas. La mezcla se trató con metanol y se vertió en éter. El extracto se lavó con agua y salmuera y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía 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 diclorometano (30 mL) y ácido trifluoroacético (30 mL) durante 2 horas. La mezcla se concentró, se recogió en éter y se concentró de nuevo.

Ejemplo 1C

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

El 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (3 g), el Ejemplo 1B (4,43 g), y K_2CO_3 (3,56 g) se agitaron en DMSO (35 mL) a 125°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se recogió en acetato de etilo (500 mL), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

Ejemplo 1D

3-((dimetilamino)metil)fenol

El 3-hidroxibenzaldehído (1,0 g), dimetilamina 2 M en THF (5 mL), y triacetoxiborohidruro de sodio (2 g) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agitaron durante 24 horas. La mezcla se trató con metanol y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-25%/hexanos.

Ejemplo 1E

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

El Ejemplo 1C (400 mg), el Ejemplo 1D (260 mg), Cs_2CO_3 (570 mg), ácido 1-naftoico (2,96 g), complejo de triflato de cobre (I)-tolueno (245 mg), acetato de etilo (9 μ L), y tamices 4Å (30 mg) en tolueno (2 mL) se agitó a 105°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se recogió en acetato de etilo (100 mL) y agua (40 mL). Las capas se separaron y el extracto se lavó dos veces con una solución de Na_2CO_3 y salmuera, se seco, y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25-50%/hexanos.

Ejemplo 1F

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

- 5 El Ejemplo 1E (750 mg) se agitó en 25 mL de dioxano/NaOH 1 M 2:1 a 80°C durante 4 horas. La solución se enfrió y 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, se secó (Na₂SO₄), y se concentró.

Ejemplo 1G

- 10 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida
- La 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), (tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en THF (30 mL) durante 24 horas. La 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 1H

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

- 25 El Ejemplo 1F (128 mg), el Ejemplo 1G (73 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida (88 mg), y 4-dimetilaminopiridina (28 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (3 mL) durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-10%/acetato de etilo. RMN H¹ (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,15 (s ancho, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,33 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,66 (s, 6H), 2,37 (s ancho, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 2

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

Ejemplo 2A

- 35 3-(metilamino)fenol
- Se hizo burbujear etilamina en una solución de 4-hidroxibenzaldehído (2,0 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,2 g) en CH₂Cl₂ (60 mL) durante 1 hora, y la mezcla se tapó y se agitó durante 24 horas. Se añadió una solución de NaOH 1 M (10 mL), y a continuación se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,57 g) y trietilamina (2,28 mL) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La solución se enfrió y 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, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

Ejemplo 2B

- 45 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilamino)fenoxi)benzoato de metilo
- El Ejemplo 1C (457 mg), el Ejemplo 2A (225 mg), carbonato de cesio (595 mg), complejo de triflato de cobre (I)-tolueno (41 mg), y acetato de etilo (0,016 mL) en tolueno (5 mL) se agitaron a 110°C durante 72 horas. La mezcla se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

Ejemplo 2C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 2B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 2D

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 2C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. RMN H¹

(500MHz, DMSO-d₆) δ 11,60 (s ancho, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (m, 5H), 7,38 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,13 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 5,59 (s ancho, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,37 (m, 6H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,59 (s ancho, 3H), 2,36 (s ancho, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,24 (m, 2H).

5

Ejemplo 3

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

10

Ejemplo 3A

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

15 El 2,4-difluorobenzoato de etilo (1,14 g), K₃PO₄ (1,30 g) y 2-metil-5-indolol (0,90 g) se agitaron a 110°C en diglima (12 mL) durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en éter. La solución se lavó tres veces con una solución de NaOH 1 M, y con salmuera, y se secó. La solución se concentró a continuación. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

20

Ejemplo 3B

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

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

30

Ejemplo 3C

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

35 El Ejemplo 3B (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 mL) se calentaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter, y la mezcla se filtró y se concentró.

Ejemplo 3D

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

40

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

Ejemplo 3E

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

50

55 Se añadió cloruro de mesilo (7,5 mL) a través de una jeringa al Ejemplo 3D (29,3 g) y trietilamina (30 mL) en CH₂Cl₂ (500 mL) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se añadió N-t-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se seco, y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

Ejemplo 3F

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

60

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3E por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 3G

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

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

- 5 Ejemplo 3H
 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-metil-1H-indol-5-iloxi)benzoico
- 10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.
- Ejemplo 3I
 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida
- 15 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 4-amino-N-metilpiperidina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.
- Ejemplo 3J
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida
- 20 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3H por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,50 (s ancho, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,08 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,98 (s ancho, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (s ancho, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).
- 25 Ejemplo 4
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida
- 30 Ejemplo 4A
 4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida
- 35 La 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (550 mg), 3-(N-morfolinil)-1-propilamina (1,00 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en THF (30 mL) durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaH_2PO_4 y salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.
- Ejemplo 4B
 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida
- 45 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3H por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (m, 2H), 8,80 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,01 (s ancho, 4H), 2,71 (s ancho, 3H), 2,38 (m, 8H), 2,14 (s ancho, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).
- 50 Ejemplo 5
 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida
- 55 Ejemplo 5A
 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)benzoato de metilo
- 60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-clorofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 5B

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

5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 5A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 5C

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

15 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 5B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, para proporcionar el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (s ancho, 1H), 9,58 (s muy ancho, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,35 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (m muy ancho, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

20 Ejemplo 6

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

25 Ejemplo 6A

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

30 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-clorofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 6B

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

35 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 6A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 6C

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

45 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 6B por el Ejemplo 5B en el Ejemplo 5C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (m muy ancho, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 7

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

Ejemplo 7A

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 4-clorofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 7B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 7A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 7C

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

5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 7B por el Ejemplo 5B en el Ejemplo 5C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s ancho, 1H), 9,58 (s muy ancho, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (m muy ancho, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 8

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

Ejemplo 8A

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-nitrofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 8B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 8A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 8C

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

35 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 8B por el Ejemplo 5B en el Ejemplo 5C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s ancho, 1H), 9,59 (s muy ancho, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,50 (m, 6H), 7,38 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,80-2,80 (m muy ancho, 7H), 3,36 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 9

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(hidroximetil)fenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 9A

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-(hidroximetil)fenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 9B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 9A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 9C

60 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(hidroximetil)fenoxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 9B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,63 (s ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (s ancho, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (m, 3H),

6,40 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 10

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

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 5B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,77 (s ancho, 1H), 9,62 (s muy ancho, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (s ancho, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 11

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

Ejemplo 11A

20 4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-(dimetilamino)-1-propilamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

25 Ejemplo 11B

30 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxy)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

35 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 5B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,77 (s ancho, 1H), 9,38 (s muy ancho, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,40 (m, 3H), 7,33 (s ancho, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 12

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxy)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

45 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 6B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 (s ancho, 1H), 9,63 (s muy ancho, 2H), 8,66 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 13

50 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-clorofenoxy)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

55 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 7B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,81 (s ancho, 1H), 9,63 (s muy ancho, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,50 (d, 1H), 4,35-2,80 (m, 22 H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 14

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 6B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo

1G en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s ancho, 1H), 9,63 (s muy ancho, 2H), 8,70 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,52 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,00 (m, 2H).

5 Ejemplo 15

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

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 7B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s ancho, 1H), 9,38 (s muy ancho, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 2,81 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 16

20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((1-metil-1H-indol-4-il)oxi)benzamida

Ejemplo 16A

25 1-(triisopropilsilil)-1H-indol-4-ol

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

30 Ejemplo 16B

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

35 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 16A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E. La sustancia bruta de la formación de éter se desililó utilizando tetrabutilo fluoruro de amonio en THF/agua 95/5 durante 1 hora antes de la purificación.

Ejemplo 16C

40 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

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

45 Ejemplo 16D

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

50 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 16C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 16E

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

60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G y el Ejemplo 16D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H, con la excepción de que la purificación se realizó mediante HPLC de acuerdo con el Ejemplo 5C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s ancho, 1H), 9,42 (s ancho, 2H), 8,64 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,35-2,80 (m, 12 H), 3,80 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ejemplo 17

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

Ejemplo 17A

5

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-acetamidofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

10 Ejemplo 17B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 17A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

15

Ejemplo 17C

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

20

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 17B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (s, 1 H), 9,89 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

25

Ejemplo 18

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

30

Ejemplo 18A

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

35 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de N-terc-butoxicarbonil-4-aminofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 18B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 18A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 18C

45

4-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)fenilcarbamato de terc-butilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 18B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

50

Ejemplo 18D

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

55

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 18C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,41 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,82 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,26 (td, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,26 (m, 2H).

60

Ejemplo 19

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

Ejemplo 19A

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

5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de N-terc-butoxicarbonil-3-aminofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 19B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 19A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 19C

15 3-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)fenilcarbamato de terc-butilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 19B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

20 Ejemplo 19D

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 19C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,39 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,75 (dd, 2H), 7,51 (d, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,09 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,28 (m, 8H), 3,20 (m, 1H), 3,04 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 20

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

Ejemplo 20A

40 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de metilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-metoxifenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 20B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 20A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 20C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 20B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,57 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,53 (ddd, 1H), 6,35 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,32 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

60 Ejemplo 21

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

Ejemplo 21A

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-(dimetilamino)fenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

5 Ejemplo 21B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 21A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

10

Ejemplo 21C

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

15

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 21B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,36 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,24 (t, 1H), 6,10 (dd, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

20

Ejemplo 22

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

25

Ejemplo 22A

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

30 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-cianofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 22B

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

35

Una mezcla del Ejemplo 22A (0,081 g) en piridina (2 mL) en un vial de microondas de 10 ml equipado con una barra agitadora magnética se trató con Lil (0,402 g), se purgó con nitrógeno y se calentó en un reactor de microondas CEM a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró, se aciduló con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo y 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 0-10% en diclorometano.

40

Ejemplo 22C

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

45

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 22B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,78 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,48 (m, 6H), 7,34 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,33 (m, 6H), 3,22 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (dd, 2H), 1,29 (m, 2H).

50

Ejemplo 23

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

55

Ejemplo 23A

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

60

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-metilbenzotiazol-6-ol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 23B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 23A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

5 Ejemplo 23C

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

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 23B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,78 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,33 (s ancho, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,69 (s ancho, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,04 (s ancho, 2H), 2,84 (s ancho, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 1,90 (s ancho, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,28 (m, 3H).

15 Ejemplo 24

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

20 Ejemplo 24A

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

25 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-metilbenzotiazol-5-ol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 24B

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

30 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 24A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 24C

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

40 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 24B y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G respectivamente, en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,83 (s, 1H), 9,48 (s ancho, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 4,35 (s ancho, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,77 (s ancho, 2H), 3,60 (t, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

45 Ejemplo 25

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

50 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 24B y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G respectivamente, en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 9,23 (s ancho, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,51 (m, 6H), 7,39 (m, 3H), 7,32 (s ancho, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (s ancho, 1H), 4,37 (s ancho, 1H), 3,76 (s ancho, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,11 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,94 (m, 2H).

55 Ejemplo 26

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

60 Ejemplo 26A

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

Una solución de croman-2-ona (444 mg) en THF (1 mL) se trató con dimetilamina (7,5 mL) y se agitó a temperatura

ambiente durante 5 horas. La solución se concentró. El producto concentrado se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice.

Ejemplo 26B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 26C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 26D

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,74 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,52 (m, 5H), 7,35 (d, 3H), 7,13 (dd, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,67 (ancho, 8H), 3,34 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (ancho, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 27

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

Ejemplo 27A

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de benzofuran-2(3H)-ona por croman-2-ona en el Ejemplo 26A.

Ejemplo 27B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 27A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 27C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 27B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 27D

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 27C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52 (dd, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,40 (ancho, 12H), 3,25 (t, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 28

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

Ejemplo 28A

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

Una solución del Ejemplo 26B (211 mg) en THF (1,7 mL) a temperatura ambiente se trató con borano (689 µL) y se agitó durante 24 horas. La mezcla se sofocó con HCl 1 N y se calentó a 50°C durante la noche. La solución se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (NH₃ 7N al 0-5% en metanol al 10%/diclorometano).

Ejemplo 28B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 28A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 28C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 28B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (m, 6H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,61 (t, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 29

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

Ejemplo 29A

30 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)benzoato de metilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 27B por el Ejemplo 26B en el Ejemplo 28A.

35 Ejemplo 29B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 29A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

40

Ejemplo 29C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 29B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,01 (td, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (ancho, 10H), 3,35 (t, 2H), 3,29 (t, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 1,92 (s, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).

50

Ejemplo 30

55 2-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida

Ejemplo 30A

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

60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 30B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 30A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

5 Ejemplo 30C

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

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 30B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,80 (ancho, 11H), 3,34 (t, 2H), 3,27 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,90 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,27 (ddd, 2H).

15 Ejemplo 31

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

20 Ejemplo 31A

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 30A por el Ejemplo 26B en el Ejemplo 28A.

25

Ejemplo 31B

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

30 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 31C

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

40 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 31B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (m, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 4H), 7,39 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,55 (ancho, 10H), 3,35 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,92 (s, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,31 (m, 2H).

Ejemplo 32

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

Ejemplo 32A

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-morfolinofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 32B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 32A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 32C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 32B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo

1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,61 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,23 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 3,00 (m, 6H), 2,78 (s, 6H), 1,96 (m, 2H).

5 Ejemplo 33

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

10 Ejemplo 33A

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

15 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-(benciloxi)fenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 33B

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

20 El Ejemplo 33A (510 mg) en CH₂Cl₂ (5 mL) se enfrió a 0°C, se trató con BBr₃ 1M en CH₂Cl₂ (4 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se sofocó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30% en hexano.

Ejemplo 33C

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

30 El Ejemplo 33B (180 mg) en THF (5 mL) se enfrió a -78°C, y se añadieron 0,5 mL de hexametildisilazida de litio 1M en THF. La mezcla se agitó durante 15 minutos a continuación se trató con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (146 mg). La mezcla se templó a temperatura ambiente durante la noche, se sofocó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró.

Ejemplo 33D

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

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

Ejemplo 33E

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

50 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 33D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 33F

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

60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 33E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,80 (s ancho, 1H), 9,67 (s ancho, 1H), 8,63(t, 1H), 8,47(d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,35(m, 4H), 7,10 (d, 1H), 7,05 (d,1H), 6,77 (m, 3H), 6,57 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,60 (m, 6H), 3,45 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 34

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

Ejemplo 34A

5

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-clorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

10 Ejemplo 34B

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

15

Ejemplo 34C

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

20 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 34D

25 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,90 (td, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28-2,04 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 35

35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 35A

40 2-(3,5-diclorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3,5-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 35B

45

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 35A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

50 Ejemplo 35C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 35B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

55

Ejemplo 35D

60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3,5-diclorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 35C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,14 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,99 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 36

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

5

Ejemplo 36A

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

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 2-clorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 36B

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

15

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 36C

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

20

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 36D

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

25

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,12 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,11 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,05 (s ancho, 1H), 3,55 (s ancho, 2H), 3,31 (s, 6H), 2,99 (s, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,51 (s ancho, 3H), 2,41 (s, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

30

Ejemplo 37

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

35

Ejemplo 37A

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

40

El 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (20 g), ácido 4-clorofenilborónico (17,1 g) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (1,75 g) se disolvieron en 475 mL de una solución de dimetoxietano:etanol:Na₂CO₃ 2M (7:2:2). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo, se lavó cuidadosamente con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El sólido resultante se suspendió en 500 mL de una mezcla de hexano:eter (2:1). El compuesto del título se recogió mediante filtración.

45

Ejemplo 37B

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

50

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 37A por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

55

Ejemplo 37C

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

60

El Ejemplo 37B (2 g), sal de ácido clorhídrico de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (2,15 g), y carbonato de cesio (9,70 g) se combinaron en 10 mL de N,N-dimetilformamida. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron cuidadosamente con agua y con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La sustancia bruta se suspendió en 100 mL de

éter y el producto se obtuvo mediante filtración.

Ejemplo 37D

5 2-(4'-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-4-iloxi)-N,N-dimetiletanamina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 37C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 37E

10 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36A por el Ejemplo 3A y el Ejemplo 37D por el Ejemplo 3F en el Ejemplo 3G.

15 Ejemplo 37F

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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 37E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 37G

25 4-(4-((4'-cloro-4-(2-(dimetilamino)etoxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-clorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 37F por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,88 (s ancho, 1H), 9,52 (s ancho, 1H), 9,30 (s ancho, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 38

35 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 38A

40 6,6-dimetil-4-oxotetrahidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

A una suspensión de NaH lavado con hexano (0,72g, 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 a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota carbonato de dimetilo (6,31 mL) mediante una jeringa. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se aciduló con HCl acuoso al 5% y se extrajo con diclorometano (100 mL x3) y se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto.

50 Ejemplo 38B

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

A una suspensión de NaH en agitación enfriada (0°C) (0,983 g 60% en aceite mineral, lavada con hexano tres veces) en éter (50 mL) se le añadió el Ejemplo 38A (3,2 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de la adición de anhídrido triflico (4,2 mL). La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con éter (200 mL) y se lavó con HCl al 5%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 , la evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto que se utilizó sin purificación adicional.

60 Ejemplo 38C

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

A una solución del Ejemplo 38B (2,88 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,88 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,578

g) en tolueno (40 mL) y etanol (10 mL) se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2N (10 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con éter (300 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 3% en hexano para proporcionar el producto.

5

Ejemplo 38D

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

10 A una solución del Ejemplo 38C (1,6 g) en éter (20 mL) se le añadió LiAlH_4 (1,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se aciduló cuidadosamente con HCl acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto.

15

Ejemplo 38E

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

20 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 38D (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 permitió que la temperatura subiera a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 5% en hexano para proporcionar el producto.

25

Ejemplo 38F

30 2-(2-clorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 34A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

35

Ejemplo 38G

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

40 A una solución del Ejemplo 38E (100 mg) y el Ejemplo 38F (177 mg) en diclorometano (10 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH acuoso al 2% en peso, agua y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 y filtrar, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar el producto.

45

Ejemplo 38H

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

50 A una solución del Ejemplo 38G (254 mg) en tetrahidrofurano (4 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL) se le añadió LiOH H_2O (126 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó a continuación con HCl acuoso al 5% y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Después de lavar con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto.

55

Ejemplo 38I

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

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 38H y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,04 (m, 10H), 2,87 (m, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 39

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

5

Ejemplo 39A

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

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

15

Ejemplo 39B

3-(2-(dimetilamino)etoxi)fenol

20 El Ejemplo 39A (450 mg) se disolvió en acetato de etilo (10 mL). El matraz se enjuagó con nitrógeno tres veces seguido de la adición de 10% Pd/C (45 mg). La mezcla de reacción se mantuvo a 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 39C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 39B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

30

Ejemplo 39D

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 39C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 39E

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

40

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

45

Ejemplo 40

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

50

Ejemplo 40A

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

55

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-amino-3-clorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 40B

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

60

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

Ejemplo 40C

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 40B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 40D

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

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 40C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,70 (s ancho, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,80 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 41

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

Ejemplo 41A

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

30 Una suspensión de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,664 g) trietilamina (2 mL) y 1-isopropilpiperidin-4-amina (1 g) en dioxano (10 mL) se agitó durante 16 horas a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la materia sólida se separó mediante filtración. La materia sólida se lavó con metanol/diclorometano al 20%, y la mezcla se secó a vacío, para proporcionar el producto.

Ejemplo 41B

35 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-isopropilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 41A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,10 (d, 2H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 2H), 3,90 - 3,99 (m, 1H), 3,41 - 3,55 (m, 3H), 3,10 - 3,21 (m, 6H), 2,87 (s, 2H), 2,24 - 2,45 (m, 10H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,25 (d, 6H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 42

45 2-(2-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 42A

50 2-(2-bromofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-bromofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 42B

55 2-(2-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 42A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

60 Ejemplo 42C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 42B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 42D

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 42C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,81 (s, 1H), 9,24 - 9,76 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,47 - 3,65 (m, 5H), 3,20 - 3,40 (m, 3H), 3,01 - 3,19 (m, 4H), 2,70 - 2,91 (m, 5H), 2,14 - 2,26 (m, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 43

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

Ejemplo 43A

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

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38B reemplazando el Ejemplo 38A por 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo.

Ejemplo 43B

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

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38C reemplazando el Ejemplo 38B por el Ejemplo 43A.

Ejemplo 43C

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

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38D reemplazando el Ejemplo 38C por el Ejemplo 43B.

Ejemplo 43D

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

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38E reemplazando el Ejemplo 38D por el Ejemplo 43C.

Ejemplo 43E

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

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38E por el Ejemplo 43D.

Ejemplo 43F

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

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 43E.

Ejemplo 43G

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

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G

por el Ejemplo 43F y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,11 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,59 (m, 4H), 2,15 (m, 8H), 1,70 (m, 8H).

5 Ejemplo 44

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

10 Ejemplo 44A

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

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

20 Ejemplo 44B

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

25 Una solución 1 M de BBr_3 (6,57 mL) se añadió a una solución del Ejemplo 44A (0,71 g) en diclorometano (30 mL), y la reacción se agitó durante 18 horas. La reacción se sofocó mediante la adición lenta de metanol, y la mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol al 10%/acetato de etilo.

Ejemplo 44C

30 4-fluoro-2-(3-metil-1H-indazol-4-iloxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 44B por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 44D

35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metil-1 H-indazol-4-iloxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 44C por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y el Ejemplo 3F por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1C.

40

Ejemplo 44E

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

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 40B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 44F

50 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indazol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 44E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,95 (s ancho, 2H), 8,47 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,90 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

55

Ejemplo 45

60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 45A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,3-difluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 45B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 45C

10

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 45D

15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,17 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,28 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 46

25 2-(3-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 46A

30 2-(3-bromofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-bromofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 46B

35

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 46A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

40 Ejemplo 46C

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

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 46B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 46D

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

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 46C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,97 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,39 - 8,48 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,08 - 7,24 (m, 5H), 6,75 - 6,86 (m, 3H), 6,58 (d, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,55 (d, 4H), 3,23 - 3,39 (m, 3H), 3,05 - 3,20 (m, 4H), 2,78 - 2,91 (m, 5H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,13 - 2,28 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,78 - 1,92 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 47

60 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-etilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 47A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-etilpiperidin-4-amina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 47B

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

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 47A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,10 (d, 5H), 7,03 - 7,06 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,96 (td, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,13 - 3,21 (m, 5H), 3,10 (q, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,28 - 2,37 (m, 8H), 2,22 - 2,28 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (t, 3H), 0,95 (s, 6H).

15 Ejemplo 48

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

20 Ejemplo 48A

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-ilamina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 48B

30 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 48A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,19 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,45 (d, 3H), 7,09 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,02 - 7,05 (m, 2H), 6,99 (td, 1H), 6,86 (dd, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 1H), 3,16 - 3,23 (m, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,45 - 2,54 (m, 2H), 2,31 (d, 6H), 2,17 (dd, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 49

40 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 49A

45 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

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

Ejemplo 49B

55 sal dihidrocloruro de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina

Una solución del Ejemplo 49A (52,57 g) en diclorometano (900 mL) se trató con HCl acuoso (462 mL), se mezcló vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró.

60 Ejemplo 49C

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

Una mezcla del Ejemplo 49B (22,12 g), agua (43 mL), y trietilamina (43,6 mL) en 1,4-dioxano (300 mL) se agitó a

temperatura ambiente hasta que el Ejemplo 49B se disolvió completamente. La solución se trató a continuación con 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (20,3 g), se calentó a 90°C durante 16 horas, se enfrió y se concentró. Se añadió metanol al 10% en diclorometano, y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que persistió una suspensión fina y a continuación la mezcla se filtró.

5 Ejemplo 49D

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

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,69 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, 6H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

15 Ejemplo 50

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

20 Ejemplo 50A

((3-fluoro-4-nitrofenoxi)metil)en)dibenceno

25 El bromodifenilmetano (3,5 g) y 3-fluoro-4-nitrofenol se disolvieron en N,N-dimetilformamida (30 mL), y a continuación se añadió K_2CO_3 (4,2 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 acuoso 2M y salmuera, a continuación se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 1,5-2,0% en hexanos.

30 Ejemplo 50B

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

35 El Ejemplo 50A (2,0 g) se disolvió en tetrahidrofurano (60 mL), a continuación esa solución se enfrió a -40°C. A continuación se añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio, 1,0M en tetrahidrofurano, (21 mL), manteniendo la temperatura por debajo de -30°C. La reacción se agitó a -40°C durante 90 minutos, y se repartió entre NH_4Cl saturado y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 2,5-3,0% en hexanos.

40 Ejemplo 50C

45 7-fluoro-1H-indol-5-ol

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

50 Ejemplo 50D

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

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 50C por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 50E

60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(7-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 50D por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 50F

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 50E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

5 Ejemplo 50G

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

10 El Ejemplo 50F (35 mg), Ejemplo 3I (17 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (21 mg), y 4-dimetilaminopiridina (14 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (1,5 mL) durante la noche. La reacción se concentró y la sustancia bruta se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, para proporcionar el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN H¹ (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,62 (s ancho, 1H), 9,65, 9,45 (ambos v s ancho, total 2H), 8,55 (d, 1H), 8,17 (d ancho, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,02, 3,82 (ambos s ancho, total 2H), 3,60 (m muy ancho, 4H), 3,05 (m muy ancho, 5H), 2,85, 2,80 (m ancho, s ancho, total 5H), 2,20 (m ancho, 5H), 2,00 (s ancho, 3H), 1,80 (m muy ancho, 2H) 1,44 (t ancho, 2H), 0,95 (s, 6H).

20 Ejemplo 51

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,21 (d, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,85 (d, 3H), 6,69 (d, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,38 (q, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,45 (m, 6H), 2,28 (m, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

30 Ejemplo 52

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 40C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,10 (s ancho, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,20 (s ancho, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,44 (m, 6H), 2,20 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

Ejemplo 53

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

45

Ejemplo 53A

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

50 Se añadió anhídrido tríflico (7,74 mL) a 5-formil-2-hidroxibenzoato de metilo (7,5 g) en 150 mL de CH₂Cl₂ a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó y se permitió que se templara a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (150 mL), se lavó 3x con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El producto se utilizó sin purificación adicional.

55 Ejemplo 53B

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

60 El Ejemplo 53A (14,5 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,88 g) CsF (12,2 g), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se agitaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El producto bruto se recogió en acetato de etilo (250 mL), se lavó 3 veces con NaOH acuoso 1 M, y salmuera, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 53C

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

5 A una solución de óxido de (metoximetil)difenilfosfina (1,62 g) en 40 mL tetrahidrofurano a -78°C, se le añadió diisopropilamido de litio (2M, 3,3 mL), y después de agitar 3 minutos, se añadió el Ejemplo 53B (1,57 g), y la solución se templó a temperatura ambiente. Se añadieron NaH (230 mg), y 40 mL N,N-dimetilformamida, y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una solución acuosa saturada 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 acuoso 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.
10 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 53D

15 4'-cloro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etil)bifenil-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 53C por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y pirrolidina por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

20 Ejemplo 53E

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

25 Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1M en hexanos, 7,8 mL) a una solución del Ejemplo 53D (0,89 g) en diclorometano (30 mL) a 0°C, y la reacción se agitó durante 20 minutos. La reacción se sofocó mediante la adición lenta de metanol, y a continuación se vertió en NaOH acuoso 1 M (50 mL). La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron.

30 Ejemplo 53F

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

35 El Ejemplo 53E (0,85 g) y peryodinano de Dess-Martin (1,26 g) se agitaron en diclorometano (40 mL) durante 90 minutos. La reacción se sofocó con metanol (5 mL), se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.

Ejemplo 53G

40 4-(3-(3-clorofenoxi)-4-(etoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36A por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1C.

45 Ejemplo 53H

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

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 53G por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 53I

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

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 53F por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 53H por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 53J

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 53I por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 53K

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 53J por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,80 (s ancho, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,16 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,33 (m, 8H), 3,07 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

10 Ejemplo 54

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

15 Ejemplo 54A

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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,3-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 54B

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 54A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 54C

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

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 54B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 54D

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

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 54C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,16 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,11 (t, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 3,51 (d, 2H), 3,20 - 3,27 (m, 4H), 3,15 (t, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,33 (d, 9H), 2,17 - 2,26 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

45 Ejemplo 55

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

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 44E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,95 (s ancho, 2H), 8,30 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,92 (d, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,04 (m, 7H), 2,75 (m, 4H), 2,49 (m, 4H), 2,22 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

55 Ejemplo 56

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

60 Ejemplo 56A

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

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

Ejemplo 56B

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

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38C reemplazando el Ejemplo 38B por el Ejemplo 56A.

Ejemplo 56C

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

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

15 Ejemplo 56D

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

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38E reemplazando el Ejemplo 38D por el Ejemplo 56C.

Ejemplo 56E

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

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

Ejemplo 56F

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

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

35 Ejemplo 56G

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

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 56F y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (m, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,06 (m, 6H), 2,70 (m, 4H), 2,38 (m, 4H), 2,26 (m, 5H), 2,07 (m, 4H), 1,73 (m, 5H), 1,52 (m, 5H).

45 Ejemplo 57

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

50 Ejemplo 57A

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

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-(trifluorometil)fenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 57B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 57A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 57C

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 57B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

5 Ejemplo 57D

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

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 57C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,32 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (m, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,63 (m, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

15 Ejemplo 58

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

20 Ejemplo 58A

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3,4-dihidro-5-hidroxi-1H-quinolin-2-ona por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 58B

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

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 58A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 58C

35 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 58B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,40 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,78 (d, 6H), 2,40 (t, 2H), 1,96 (m, 2H).

45 Ejemplo 59

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

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 131D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 7,99 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,06 (d, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,25 (m, 10H), 3,07 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,20 (d, 5H), 2,04 (s, 2H), 1,96 (d, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

55 Ejemplo 60

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

60 Ejemplo 60A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,5-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 60B

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

- 5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 60A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 60C

- 10 2-cloro-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

15 A un matraz de fondo redondo de 50 mL se le añadió N,N-dimetilformamida (3,5 mL) en diclorometano (30 mL) para proporcionar una solución incolora. La mezcla se enfrió a -10°C, y se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 mL). La solución se templó hasta la temperatura ambiente, y se añadió lentamente 3,3-dimetilciclohexanona (5,5 mL). La mezcla se calentó a reflujo for durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con una solución a 0°C de acetato de sodio (25 g en 50 mL de agua). La capa acuosa se extrajo con éter (3x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se secaron a vacío.

Ejemplo 60D

- 20 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

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

- 30 Ejemplo 60E

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

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

Ejemplo 60F

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60E por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 60G

- 45 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,5-diclorofenoxy)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60F por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,01 (s ancho, 1H), 9,92 (s ancho, 1H), 9,68 (s ancho, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,58 (m, 5H), 3,25 (m, 6H), 2,83 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 2,05 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

- 55 Ejemplo 61

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

- 60 Ejemplo 61A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-cloro-4-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo

3A.

Ejemplo 61B

5 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 61A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

10 Ejemplo 61C

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

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 61B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 61D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 61C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 61E

25 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 61D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,40 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (m, 8H), 2,16 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 62

35 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 62A

40 4,4-dimetil-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo

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

Ejemplo 62B

45 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclopent-1-enocarboxilato de metilo

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

50

Ejemplo 62C

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

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38C reemplazando el Ejemplo 38B por el Ejemplo 62B.

Ejemplo 62D

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38D reemplazando el Ejemplo 38C por el Ejemplo 62C.

Ejemplo 62E

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

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38E reemplazando el Ejemplo 38D por el Ejemplo 62D.

Ejemplo 62F

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38E por el Ejemplo 62E.

15 Ejemplo 62G

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

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 62F.

Ejemplo 62H

25 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 62G y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,04 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,07 (d, 4H), 2,71 (m, 6H), 2,33 (m, 8H), 2,06 (m, 4H), 1,74 (m, 4H), 1,10 (m, 6H).

Ejemplo 63

35 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 63A

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

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-metil-4-indolol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 63B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 63A por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y el Ejemplo 3F por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1C.

50 Ejemplo 63C

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

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 63B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 63D

60 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-metil-1H-indol-4-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 63C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,92 (s ancho, 2H), 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,02 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,43 (m, 2H), 2,14 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,91 (m, 2H),

1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 64

5 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 64A

10 2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-cloro-3-(trifluorometil)fenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

15 Ejemplo 64B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 64A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

20

Ejemplo 64C

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 64B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 64D

30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 64C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,02 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,15 (m, 6H), 2,83 (m, 8H), 2,11 (m, 8H), 1,83 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

35

Ejemplo 65

40 2-(2-clorofenoxi)-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 65A

45 4-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,26 g) y 1-ciclopropilpiperidin-4-amina (0,802 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,22 g) y 4-dimetilaminopiridina (35 mg). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, agua, y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el residuo se disolvió en diclorometano y se cargó en una columna y se eluyó con diclorometano (500 mL), NH_3 7N al 5% en metanol al 10% en diclorometano (1,5 L) para proporcionar el producto.

50

Ejemplo 65B

55 2-(2-clorofenoxi)-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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 34C y el Ejemplo 65A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,46 (dd, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,37 (m, 4H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (d, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,20 (m, 5H), 1,97 (m, 5H), 1,59 (m, 5H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 5H).

60

Ejemplo 66

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 63C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,86 (s ancho, 2H), 8,51 (s ancho, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,98 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,66 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,99 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

10 Ejemplo 67

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

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,07 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,46 (dd, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,48 (q, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,65 (m, 6H), 2,24 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

20 Ejemplo 68

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 16D por el Ejemplo 50F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 3I en el Ejemplo 50G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,58 (s ancho, 1H), 9,78 (s ancho, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,35-2,80 (series de m ancho, total 22 H), 3,80 (s, 3H), 1,96 (m, 2H).

30

Ejemplo 69

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 32B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,63 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,23 (dd, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,63 (m, 4H), 3,54 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 1,98 (m, 2H).

40

Ejemplo 70

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

45

Ejemplo 70A

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

50

Una mezcla de 5-(benciloxi)-3-bromo-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (2,011 g), 1-morfolinoprop-2-en-1-ona (0,776 g), acetato de paladio (31 mg), tri-*o*-tolilfosfina (187 mg) y trietilamina (1,14 mL) en N,N-dimetilformamida (14 mL) en atmósfera de nitrógeno se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (80% acetato de etilo-hexano) para proporcionar el producto deseado.

55

Ejemplo 70B

60 5-hidroxi-3-(3-morfolino-3-oxopropil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 70A por el Ejemplo 39A en el Ejemplo 39B.

Ejemplo 70C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 70B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

5 Ejemplo 70D

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

10 Una solución del Ejemplo 70C (300 mg) en dioxano (2 mL) se trató con cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (0,378 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró y el residuo se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 70E

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 70D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

20 Ejemplo 70F

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 70E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,37 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,35 (dd, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,42 (s, 20H), 3,12 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,78 (d, 6H), 2,61 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

30 Ejemplo 71

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

35 Ejemplo 71A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 33A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

40 Ejemplo 71B

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

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 71A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,69 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,28 (m, 12H), 3,17 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

50 Ejemplo 72

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

55 Ejemplo 72A

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-cianofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 72B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 72A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 72C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 72B por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H.
 10 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,97 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,66 (m, 4H), 7,53 (m, 5H), 7,37 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 6,82 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 3,10 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 73

15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 70E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.
 20 RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,59 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,34 (dd, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,44 (s, 18H), 3,28 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 74

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

Ejemplo 74A

30 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-morfolinopropil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El Ejemplo 70C (107 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (0,7 mL), seguido de la adición de una solución 1M de borano en tetrahidrofurano (0,57 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.
 35 La reacción se sofocó con una solución acuosa 1 N de HCl (1,5 mL). La solución resultante se calentó a 50°C durante la noche. El disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-50% en hexanos para proporcionar el producto.

Ejemplo 74B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 74A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 74C

45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 74B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.
 50 RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,35 (m, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,58 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (dd, 5H), 7,35 (t, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (dd, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,50 (m, 15H), 3,32 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 1,97 (d, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 75

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

Ejemplo 75A

4-((dimetilamino)metil)fenol

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-hidroxibenzaldehído por 4'-clorobifenil-2-

carboxaldehído y dimetilamina por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 75B

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

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

Ejemplo 75C

10

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 75B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

15 Ejemplo 75D

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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 75C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,80 (s ancho, 1H), 9,60 (s ancho, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,24 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,30 (m, 8H), 3,15 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,23 (m, 2H).

25 Ejemplo 76

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

30 Ejemplo 76A

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-(1H-imidazol-1-il)fenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 76B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 76A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 76C

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

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 76B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40-7,58 (m, 8H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,08-3,21 (m, 6H), 2,35 (m, 4H), 1,82(m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 77

55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitrofenoxi)-N-((4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 77A

60 4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

La 4-aminobencenosulfonamida (6,80 g), tetrahidropiran-4-carboxaldehído (4,96 g), y triacetoxiborohidruo de sodio (16,74 g) en tetrahidrofurano (300 mL) y ácido acético (15 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se concentró y se recogió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con agua y salmuera, se

concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexanos.

Ejemplo 77B

- 5 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitrofenoxi)-N-((4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 8B por el Ejemplo 50F y el Ejemplo 77A por el Ejemplo 3I en el Ejemplo 50G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,58 (s ancho, 1H), 9,58 (s ancho, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (s ancho, 1H), 7,52 (m, 7H), 7,40 (m, 5H), 7,30 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,71 (s ancho, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,47 (d, 2H), 4,37 (s muy ancho, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (s muy ancho, 1H), 3,50-3-40 (envoltura, 6H), 3,26 (m, 2H), 3,05, 2,96, 2,94, 2,85 (todos s ancho, total 4H), 1,79 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

Ejemplo 78

- 15 4-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)amino)carbonil)fenoxi)encil(etil)carbamato de terc-butilo

Ejemplo 78A

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

25 Se hizo burbujear gas de dietilamina en una solución de 4-hidroxibenzaldehído (2,0 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,2 g) en diclorometano (60 mL) hasta saturación. El matraz de reacción se tapó y la reacción se agitó durante 24 horas. A continuación se añadió NaOH 1 M (10 mL), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (3,57 g) y trietilamina (2,28 mL), y la reacción se agitó durante 24 horas. La reacción se aciduló con una solución saturada de NaH_2PO_4 , se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20%/hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

Ejemplo 78B

- 35 2-(4-((terc-butoxicarbonil(etil)amino)metil)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 78A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 78C

- 40 ácido 2-(4-((terc-butoxicarbonil(etil)amino)metil)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 78B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 78D

- 45 4-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)carbonil)fenoxi)encil(etil)carbamato de terc-butilo
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 78C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 79

- 50 3-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)amino)carbonil)fenoxi)encil(etil)carbamato de terc-butilo

Ejemplo 79A

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-hidroxibenzaldehído por 4-hidroxibenzaldehído en el Ejemplo 78A.

Ejemplo 79B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 79A por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 79C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 79B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 79D

10 3-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)encil(etil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 79C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

15 Ejemplo 80

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 78D por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.
 RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,63 (s ancho, 1H), 8,52 (s ancho, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (s, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,17 (t, 3H).

Ejemplo 81

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 79D por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.
 RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,60 (s ancho, 1H), 8,80 (s ancho, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,30-7,55 (m, 7H), 7,24 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,11 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 82

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

Ejemplo 82A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-acetamidofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 82B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 82A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

55 Ejemplo 82C

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 82B por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H.
 RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 7H), 7,34 (m, 3H), 7,16 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,27 (m, 9H), 3,02 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 83

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

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 18B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,44 (m, 8H), 7,34 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,47 (m, 9H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 84

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

Ejemplo 84A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-fenilfenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 84B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 84A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 84C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 84B por el Ejemplo 50F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 3I en el Ejemplo 50G. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,56 (s muy ancho, 1H), 9,50 (s muy ancho, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 7H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (s muy ancho, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25, 3,20 (ambos m, total 4H), 3,00, 2,80 (ambos s ancho, total 4H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 85

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 19C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (m, 4H), 6,74 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,15 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 1,90 (qd, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 86

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

Ejemplo 86A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-fenilfenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 86B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 86A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 86C

5 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(1,1'-bifenil-3-iloxi)-4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 86B por el Ejemplo 50F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 3I en el Ejemplo 50G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,82 (s muy ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,72 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,55-7,20 (m, 15H), 7,00 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,70 (s muy ancho, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,25, 3,20 (ambos m, total 4H), 3,00, 2,80 (ambos s ancho, total 4H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

Ejemplo 87

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

Ejemplo 87A

20 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(2-(dimetilamino)etil)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-(2-(dimetilamino)etil)fenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

25 Ejemplo 87B

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

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 87A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 87C

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

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 87B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,67 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (dd, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,22 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,52 (s, 10H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (dd, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,83 (d, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,27 (dt, 2H).

Ejemplo 88

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

Ejemplo 88A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-(benciloxi)fenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 88B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 88A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 88C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 88B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,50 (m, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,41 (m, 13H), 7,20 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,27 (m, 10H), 2,90 (m, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

5 Ejemplo 89

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

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 32B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,22 (dd, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,70 (m, 6H), 3,30 (m, 6H), 3,00 (m, 6H), 2,83 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

15 Ejemplo 90

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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 24B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,83 (s, 1H), 9,48 (s ancho, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,48 (s ancho, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,37 (m, 6H), 3,23 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,36 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 91

30 4-(3-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo 91A

35 4-(3-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de éster terc-butílico de ácido 1-(3-hidroxi-fenil)-piperazin-4-carboxílico por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 91B

40 ácido 2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenoxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 91A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

45 Ejemplo 91C

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

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 91B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,65 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,21 (dd, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,41 (m, 6H), 3,34 (t, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,00 (m, 6H), 2,85 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,40 (m, 9H), 1,28 (m, 2H).

55 Ejemplo 92

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 71A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,50 (m, 10H), 3,11 (m, 4H), 2,77 (s, 6H), 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 93

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 71A por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,74 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,39 (m, 6H), 7,32 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,17 (m, 10H), 2,67 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 94

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

Ejemplo 94A

4-(2-(4-(benciloxi)fenoxi)etil)morfolina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-(2-cloroetil)morfolina por 2-cloro-N,N-dimetiletanamina y 4-(benciloxi)fenol por 3-(benciloxi)fenol en el Ejemplo 39A.

Ejemplo 94B

4-(2-morfolinoetoxi)fenol

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 94A por el Ejemplo 39A en el Ejemplo 39B.

Ejemplo 94C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 94B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 94D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 94C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 94E

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 94D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,46 (m, 1H), 9,98 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,96 (m, 5H), 6,71 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,42 (s, 16H), 3,27 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 95

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-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-5-il)oxi)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 58B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,50 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,41 (dd, 2H), 2,35 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 96

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 88B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,41 (m, 13H), 7,21 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,51 (m, 6H), 3,16 (m, 10H), 2,73 (d, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 97

10 4-(4-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo 97A

15 4-(4-(5-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de éster terc-butílico de ácido 1-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-4-carboxílico por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

20 Ejemplo 97B

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

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 97A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 97C

30 4-(4-(5-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)amino)carbonil)fenoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 97B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,44 (m, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,49 (m, 7H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,91 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,52 (m, 10H), 3,17 (s, 4H), 3,04 (m, 10H), 1,97 (d, 2H), 1,43 (s, 9H).

35 Ejemplo 98

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(3-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

Ejemplo 98A

45 4-(3-(benciloxi)fenil)piridina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-(benciloxi)-3-bromobenceno por el Ejemplo 33C y ácido piridin-4-ilborónico por 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol en el Ejemplo 33D.

50 Ejemplo 98B

3-(piridin-4-il)fenol

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 98A por el Ejemplo 33A en el Ejemplo 33B.

55 Ejemplo 98C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 98B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

60 Ejemplo 98D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 98C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 98E

5 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(3-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 98D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,87 (m, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,58 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,52 (m, 5H), 7,36 (m, 6H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,89 (m, 7H), 3,41 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 99

15 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

Ejemplo 99A

20 4-(4-(benciloxi)fenil)piridina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno por el Ejemplo 33C y ácido piridin-4-ilborónico por 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol en el Ejemplo 33D.

25 Ejemplo 99B

4-(piridin-4-il)fenol

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 99A por el Ejemplo 33A en el Ejemplo 33B.

Ejemplo 99C

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 99B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 99D

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

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 99C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 99E

45 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(4-piridin-4-ilfenoxi)benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 99D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,80 (d, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,93 (m, 5H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,36 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,60 (s, 4H), 4,29 (m, 2H), 3,67 (s, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 100

55 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)benzamida

Ejemplo 100A

60 3-(4-(benciloxi)fenil)piridina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno por el Ejemplo 33C y ácido piridin-3-ilborónico por 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol en el Ejemplo 33D.

Ejemplo 100B

4-(piridin-4-il)fenol

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 100A por el Ejemplo 33A en el Ejemplo 33B.

Ejemplo 100C

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

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 100B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 100D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 100C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 100E

20 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(4-piridin-3-ilfenoxi)benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 100D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H. RMN ^1H (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,84 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,72 (m, 5H), 7,53 (m, 5H), 7,35 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,80 (m, 8H), 3,42 (m, 4H), 3,14 (m, 8H), 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 101

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

Ejemplo 101A

35 2-(4-(benciloxi)fenoxi)-N,N-dimetilacetamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por 2-cloro-N,N-dimetiletanamina y 4-(benciloxi)fenol por 3-(benciloxi)fenol en el Ejemplo 39A.

40

Ejemplo 101B

2-(4-hidroxifenoxi)-N,N-dimetilacetamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 101A por el Ejemplo 39A en el Ejemplo 39B.

Ejemplo 101C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 101B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 101D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 101C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 101E

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 101D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,68 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (dd, 4H), 7,34 (m, 4H), 7,16 (d, 1H), 6,84 (m, 4H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (d, 2H), 3,51 (s, 10H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,81 (d, 6H), 1,91 (s, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,28 (m, 2H).

5 Ejemplo 102

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

10 Ejemplo 102A

4-bromo-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzoato de metilo

15 El 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-ol (296 mg), 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (311 mg) y carbonato de potasio (553 mg) se combinaron en dimetilsulfóxido y se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó cuidadosamente con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró.

20 Ejemplo 102B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzoato de metilo

25 El Ejemplo 102A (480 mg) y el Ejemplo 1B (457 mg) se recogieron en dimetoxietano (7,5 mL) en un vial de microondas. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (37 mg), 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo (48 mg) y fosfato de potasio tribásico (423 mg). El vial se tapó y se calentó en un reactor de microondas CEM Discover durante 30 minutos a 150°C. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de celite y se concentró. La sustancia se disolvió en dimetilsulfóxido:metanol 1:1 y se purificó mediante HPLC.

30 Ejemplo 102C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-iloxi)benzoico

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 102B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 102D

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((1-metil-1H-benzimidazol-5-il)oxi)-N-((4-((3-morfolin-4-ilpropil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 102C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 9,34 (d, 1H), 8,99 (t, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 3,79 (t, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,36 (m, 12H), 1,74 (m, 2H).

Ejemplo 103

50 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)-N-(4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

Ejemplo 103A

55 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-hidroxi-N-metilbenzamida por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

60 Ejemplo 103B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 103A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 103C

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)-N-(4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 103B por el Ejemplo 50F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 3I en el Ejemplo 50G. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,79 (s muy ancho, 1H), 9,38 (s muy ancho, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,37 (q, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,99 (m ancho, 2H), 3,70 (s muy ancho, 1H), 3,60, 3,50, 3,40 (todos m ancho, total 10H), 3,20, 3,10, 2,80 (todos s ancho, total 8H), 2,79, 2,77 (ambos s, total 3H), 1,99 (m, 2H).

Ejemplo 104

15 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(3-(dimetilamino)propilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(3-(metilcarbamoil)fenoxi)benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 103B por el Ejemplo 50F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 3I en el Ejemplo 50G. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,79 (s muy ancho, 1H), 9,38 (s muy ancho, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,37 (q, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,39 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,35 (s muy ancho, 1H), 3,80 (s muy ancho, 1H), 3,50, (m ancho, 8H), 3,10, 3,05 (m, s ancho, 4H), 2,81, 2,80 (ambos s, 6H), 2,78, 2,77 (ambos s, 3H), 1,96 (m, 2H).

Ejemplo 105

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

Ejemplo 105A

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por 2-cloro-N,N-dimetiletanamina en el Ejemplo 39A.

Ejemplo 105B

2-(3-hidroxifenoxi)-N,N-dimetilacetamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 105A por el Ejemplo 39A en el Ejemplo 39B.

Ejemplo 105C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 105B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 105D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 105C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 105E

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 105D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,66 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,35 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,16 (dd, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,46 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,48 (s, 10H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,89 (s, 1H), 1,60 (d, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 106

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

5

Ejemplo 106A

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

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de N,N-dimetilacrilamida por 1-morfolinoprop-2-en-1-ona en el Ejemplo 70A.

Ejemplo 106B

15 3-(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)-5-hidroxi-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 106A por el Ejemplo 39A en el Ejemplo 39B.

Ejemplo 106C

20

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 106B por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

25

Ejemplo 106D

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

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 106C por el Ejemplo 70C en el Ejemplo 74A.

Ejemplo 106E

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

35

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 106D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 106F

40 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-((3-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 106E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,97 (d, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,54-7,36(m, 8H), 7,22 (m, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,34-3,24 (m, 8H), 3,07 (m, 6H), 2,76 (s, 6H), 2,67 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,29 (m, 4H), 0,88 (m, 2H).

45

Ejemplo 107

50 4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((3-(dimetilamino)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(3-(hidroximetil)fenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 9A por el Ejemplo 50F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 3I en el Ejemplo 50G. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,60 (s muy ancho, 1H), 9,40 (s muy ancho, 1H), 8,76 (t, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,65 (s ancho, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (s ancho, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,55 (m 4H), 3,40 (m, 6H), 3,13 (m, 4H), 2,80, 2,79 (ambos s, total 6H), 1,98 (m, 2H).

55

Ejemplo 108

60

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

Ejemplo 108A

éster metílico de ácido 4-fluoro-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzoico

Se añadió 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1661 mg) a N,N-dimetilformamida (50 mL). Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 430 mg), la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, y se añadió 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (2061 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante tres días, se añadió a HCl acuoso 0,01 M, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua dos veces, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el disolvente se separó a vacío.

Ejemplo 108B

éster metílico de ácido 4-[4-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 108A por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo en el Ejemplo 1C.

Ejemplo 108C

ácido 4-[4-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-(4-metoxi-benciloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 108B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 108D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 108C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,79 (s ancho, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53-7,41 (m, 7H), 7,38 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,69 (s ancho, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,37-3,32 (m, 8H), 2,38 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 109

N-[[4-[[[4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)]benzamida

Ejemplo 109A

4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una mezcla de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida, 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-amina, ácido clorhídrico y trietilamina en dioxano (10 mL) se calentó a 110°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (10 mL), y se filtró.

Ejemplo 109B

N-(4-((4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 6B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 109A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,0, 1,98 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 7,93, 1,22 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,09, 1,98 Hz, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,38 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 3,67-3,71 (m, 6H), 3,11 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,18-2,24 (m, 6H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,39-1,42 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 110

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

Ejemplo 110A

1-(4'-clorobifenil-2-il)etanona

Una mezcla de 1-(2-bromofenil)etanona (3,1 g), ácido 4-clorofenilborónico (2,92 g), 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 se filtró. El producto filtrado se cargó en una columna de gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida con diclorometano al 0%-50%/hexano.

Ejemplo 110B

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

Una mezcla del Ejemplo 110A (1,9 g) en diclorometano (3 mL) se trató con cloruro de titanio(IV) 1M en diclorometano (9,06 mL), se enfrió a 0°C, se trató con piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,07 g), se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se trató con NaCNBH₃ (0,828 g) en metanol (5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se neutralizó con NaOH acuoso y se concentró. El producto concentrado se trató con acetato de etilo y se filtró. El producto filtrado orgánico se lavó con agua y se concentró. El producto concentrado se disolvió en 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 agua a lo largo de 70 minutos.

Ejemplo 110C

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

A una solución del Ejemplo 110B (650 mg) en diclorometano (6 mL) a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético (6 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 50 minutos y se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ acuoso y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 110D

4-(4-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenoxi)benzoato de etilo

El Ejemplo 110C (252 mg) y 2-(2-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo (272 mg) en dimetilsulfóxido (15 mL) se trataron con hidrogenofosfato de potasio (219 mg), se agitó a 135°C durante la noche, se enfrió, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se concentró. El producto concentrado se disolvió en diclorometano, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol amoniacal 10 M al 5% en diclorometano.

Ejemplo 110E

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

Una mezcla del Ejemplo 110D (300 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) a 50°C se trató con NaOH al 10% (2085 µL), se agitó durante la noche, se neutralizó con HCl y se concentró. El producto concentrado se recogió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.

Ejemplo 110F

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

A una mezcla del Ejemplo 110E (65mg), el Ejemplo 1G (74,9 mg) y 4-dimetilaminopiridina (58 mg) en diclorometano (5 mL) se le añadió hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (45,5 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 agua/70 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, y el producto concentrado se diluyó con diclorometano, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,11-7,19 (m, 3H), 6,99 (t, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,33-3,37 (m, 1H), 3,24-3,31 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,17-1,33 (m, 5H).

Ejemplo 111

N-{{4-[4-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(3,5-diclorofenoxi)fenil}sulfonil}-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrobenzamida

Ejemplo 111A

ácido 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzoico

A una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de etilo (2,13 g) y 1-metilpiperidin-4-amina (1,14 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (5 mL). La mezcla se agitó a continuación a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL), metanol (10 mL) y agua (10 mL). A continuación, se añadió LiOH H₂O (2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a continuación y el residuo se neutralizó con HCl acuoso al 5%. El precipitado se filtró, se lavó con salmuera, y se secó a vacío para proporcionar el producto.

Ejemplo 111B

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobencenosulfonamida

A una solución de 2,4-difluorobencenosulfonamida (1,56 g) y 1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina (2,32 g) en dimetilsulfóxido (20 mL) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (5 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua (3x) salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la evaporación del disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 40% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 111C

N-(4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorofenilsulfonil)-4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1 G reemplazando el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1F por el Ejemplo 111A y el Ejemplo 111B, respectivamente.

Ejemplo 111D

N-[[4-[[4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazin-1-il]-2-(3,5-diclorofenoxi)fenil]sulfonil]-4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrobenzamida

A una solución de 3,5-diclorofenol (81 mg) y el Ejemplo 111C (72 mg) en diglima (3 mL) se le añadió K₂HPO₄ (53 mg). La mezcla se agitó a 200°C en un reactor de microondas CEM Discover durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante RP HPLC (acetoneitrilo al 10-70% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua/70 min). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, y el producto concentrado se diluyó con diclorometano, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,56 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,51 (m, 5H), 7,36 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,79 (m, 6H), 2,22 (m, 8H), 1,29 (m, 2H).

Ejemplo 112

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

Ejemplo 112A

4-fluoro-2-(3-fluorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 112B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 112C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 112D

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

10 Ejemplo 113

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

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,34 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,93 (dd, 2H), 3,77 (s ancho, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,06 (d, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

20 Ejemplo 114

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-([3-([3-morfolin-4-il]propil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,74 (m ancho, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,73 (m, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,44 (d, 1H), 3,64 (t, 4H), 3,45 (m, 2H), 3,18 (m, 5H), 2,79 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,22 (m, 7H), 1,98 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

30 Ejemplo 115

35 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,87 (t, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,57 (s, 4H), 3,30 (m, 6H), 3,06 (s, 4H), 2,20 (d, 6H), 1,96 (d, 4H), 1,73 (s, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 116

45 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-([3-morfolin-4-il]propil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,70 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (td, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,46 (dd, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,75 (d, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (p, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 117

55 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-ciclopentilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 117A

60 4-(1-ciclopentilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-ciclopentilpiperidin-4-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 117B

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 117A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,04 (m, 4H), 6,88 (td, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,29 (s, 8H), 3,05 (d, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,20 (d, 5H), 2,07 (s, 1H), 1,95 (d, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 118

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

Ejemplo 118A

4-fluoro-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de etilo

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 118B

25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-fluorofenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 118A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 118C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 118B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 118D

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

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 118C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,60 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 119

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 36C y el Ejemplo 65A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,21 (m, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,40 (m, 5H).

Ejemplo 120

60 2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-il)propil]amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 61D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,73 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,07 (m, 4H), 6,75 (m, 2H), 6,25 (d, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,47 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,77 (s,

2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 121

5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(2,3-difluorofenoxi)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 65A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,42 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,44 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,61 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,46 (m, 4H).

15 Ejemplo 122

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 122A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

25 Ejemplo 122B

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

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 122C

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 122D

40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,62 (m, 10H), 3,10 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,21 (m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 123

50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(2-fluorofenoxi)benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 65A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,51 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,43 (d, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,21 (s, 8H), 3,21 (s, 4H), 2,83 (m, 4H), 2,22 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 124

60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,51 (m, 1H),

8,20 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,34 (m, 6H), 3,17 (m, 4H), 2,78 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,94 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 1,46 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

5 Ejemplo 125

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-([4-([3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,85 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,19 (m, 8H), 2,22 (m, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,47 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

15 Ejemplo 126

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-([4-([2-morfolin-4-ilet]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

20 Ejemplo 126A

4-(2-morfolinoetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-(N-morfolinil)-2-etilamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 126B

30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-([4-([2-morfolin-4-ilet]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 126A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,81 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,04 (m, 5H), 6,79 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,32 (m, 6H), 3,14 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40 Ejemplo 127

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,38 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,26 (m, 6H), 3,15 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,18 (m, 9H), 1,98 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

50 Ejemplo 128

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

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,75 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,93 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 3,65 (t, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,22 (m, 6H), 1,98 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

60 Ejemplo 129

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-([4-([2-morfolin-4-ilet]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 126A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,48 (m, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,19 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (s, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 130

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 117A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,93 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,69 (m, 4H), 1,56 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 131

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 131A

(2-fluorofenil)(trifluorometil)sulfano

El hidrocloreto de metilviológeno (1,17 g) en N,N-dimetilformamida (80 mL) a 25°C se saturó con trifluoroyoduro de metilo, 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 acuoso 1 M, cloruro de amonio saturado y salmuera y se concentró.

Ejemplo 131B

1-fluoro-2-(trifluorometilsulfonil)benceno

El Ejemplo 131A (17,346 g) en tetracloruro de carbono:acetonitrilo:agua 1:1:2 (800 mL) a 25°C se trató con peryodato de sodio (56,8 g) 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 ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El producto concentrado se filtró a través de sílice.

Ejemplo 131C

4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

El Ejemplo 131B (37,3 g) en ácido clorosulfónico (32,8 mL) a 120°C se agitó durante 18 horas, se enfrió a 25°C y se pipeteó sobre hielo triturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con agua y salmuera y se secó ($MgSO_4$), 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 acuoso 6 M (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 $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto concentrado se recristalizó en acetato de etilo/hexano.

Ejemplo 131D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-metil-4-aminopiperidina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina y el Ejemplo 131C por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 131E

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-{{4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 131D por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,00 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,66 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,79 (nada, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,90 (t, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 132

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-(3-fluorofenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 65A por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,43 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,73 (m, 2H), 6,56 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 4H), 1,85 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,50 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

Ejemplo 133

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-(2,3-difluorofenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 117A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,84 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,97 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,63 (m, 8H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 134

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-(2-fluorofenoxi)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 122C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 117A por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,39 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,26 (m, 8H), 3,17 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,23 (m, 7H), 2,00 (m, 4H), 1,64 (m, 6H), 1,40 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 135

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-([4-[(2-morfolin-4-iletil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 126A por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,77 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,91 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 136

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-[(3-nitro-4-[[1-(3-tien-3-ilmetil]piperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 136A

éster terc-butílico de ácido 4-(2-nitro-4-sulfamoi-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico

El 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,63 g) se disolvió en 1,4-dioxano (250 mL), y se le añadió 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (6,00 g) seguido de trietilamina (10,60 mL). La solución se calentó a 90°C durante 20 horas y a continuación se enfrió. El disolvente se separó a vacío, y la sustancia se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50% en hexanos, aumentando acetato de etilo al 100% y aumentando adicionalmente metanol al 20% en diclorometano.

Ejemplo 136B

3-Nitro-4-(piperidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 136A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

5 Ejemplo 136C

3-nitro-4-(1-(tiofen-3-ilmetil)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de tiofeno-3-carbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 136B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 136D

15 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-{{3-nitro-4-{{1-(tien-3-ilmetil)piperidin-4-il}amino}fenil)sulfonil}benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 136C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,40 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,15 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,02 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 137

25 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{3-(dimetilamino)propil}amino}-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(2-fluorofenoxi)benzamida

30 El Ejemplo 122C (203 mg), el Ejemplo 11A (124 mg), hidrocloreuro de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (142 mg), y 4-dimetilaminopiridina (90 mg) se agitaron en CH_2Cl_2 (8 mL) durante la noche. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por medio de 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, para proporcionar 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 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,71 (t ancho, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (m ancho, 4H), 2,89 (m ancho, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (m ancho, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 138

40 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{3-(dimetilamino)propil}amino}-3-nitrofenil)sulfonil}-2-(3-fluorofenoxi)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112C por el Ejemplo 122C en el Ejemplo 137. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,70 (t ancho, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,10 (m ancho, 4H), 2,94 (m ancho, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,23 (m ancho, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 139

50 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-(4-fluorofenoxi)benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 118C por el Ejemplo 122C en el Ejemplo 137. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,75 (t ancho, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,75 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (m ancho, 4H), 2,89 (m ancho, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (m ancho, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 140

60 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-{{4-{{1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida

Ejemplo 140A

éster terc-butílico de ácido 4-(2-nitro-4-sulfamoil-fenilamino)-piperidin-1-carboxílico

El 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,63 g) se disolvió en 1,4-dioxano (250 mL), y se le añadió 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida (6,00 g) seguido de trietilamina (10,60 mL). La solución se calentó a 90°C durante 20 horas y a continuación se enfrió. El disolvente se separó a vacío, y la sustancia se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 50% en hexanos, aumentando a acetato de etilo al 100% y aumentando adicionalmente a metanol al 20% en diclorometano.

Ejemplo 140B

3-Nitro-4-(piperidin-4-ilamino)-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 140A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 140C

4-[1-(2-Fluoro-etil)-piperidin-4-ilamino]-3-nitro-bencenosulfonamida

Al Ejemplo 140B (1000 mg) se le añadió N,N-dimetilformamida (10 mL). Se añadieron 1-fluoro-2-yodoetano (462 mg) y trietilamina (1,18 mL) y la solución se calentó a 70°C durante 16 horas. El disolvente se separó a vacío, y la sustancia se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo aumentando a metanol al 10% en diclorometano.

Ejemplo 140D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-[(4-{[1-(2-fluoroetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 140C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,41 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,41-6,34 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,89-3,70 (m, 2H), 3,17 (s ancho, 4H), 3,09-2,90 (m, 4H), 2,91-2,77 (m, 3H), 2,26 (s ancho, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 4H), 1,71 (q, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 141

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-morfolin-4-ilet]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 126A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,81 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (dt, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,62 (t, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,20 (s ancho, 4H), 2,81 (s ancho, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 1,37-1,22 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 142

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 122C en el Ejemplo 137. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,71 (t ancho, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 3,45 (dd, 2H), 3,09 (m ancho, 4H), 2,93 (m ancho, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,62 (s, 6H), 2,23 (m ancho, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (m, 2H) 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 143

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

Ejemplo 143A

4-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-propilamino]-3-nitro-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-(3-aminopropil)-4-metilpiperazina por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 140A.

Ejemplo 143B

5 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-([3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amino-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 143A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,55 (t, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,12 (s ancho, 4H), 2,89 (s ancho, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,60-2,45 (m, 9H), 2,29-2,15 (m, 8H), 1,98 (s ancho, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

15 Ejemplo 144

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

20 Ejemplo 144A

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

25 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 36A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 144B

30 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 144A por el Ejemplo 38F en el Ejemplo 38G.

Ejemplo 144C

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 144B.

40 Ejemplo 144D

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

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 144C y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,17 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,63 (m, 5H), 2,26 (m, 4H), 2,13 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,20 (s, 6H).

50 Ejemplo 145

4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

55 Ejemplo 145A

2-(2,3-difluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 45A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 145B

2-(2,3-difluorofenoxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo
Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 145A por el Ejemplo 38F en el Ejemplo 38G.

5 Ejemplo 145C

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

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 145B.

Ejemplo 145D

15 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 145C y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,32 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,27 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,16 (m, 8H), 2,88 (s, 3H), 2,70 (m, 4H), 2,26 (s, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 146

25 N-((4-[(1-alilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)benzamida

Ejemplo 146A

30 4-(1-alilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 El hidrocloreuro de 3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida (0,27g), trietilamina (0,2 mL) y 3-bromoprop-1-eno (0,1g) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se secó a vacío. La mezcla se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-20% en diclorometano.

Ejemplo 146B

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

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 146A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,86 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,36 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,37 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,13 (m, 8H), 2,74 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 147

50 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 147A

55 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-cloro-2-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 147B

60 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 147A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 147C

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

- 5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 147B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 147D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 147C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 147E

- 15 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{1-metilpiperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 147D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,33 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 (m, 4H), 6,84 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 148

- 25 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{3-morfolin-4-ilpropil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

- 30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 147D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 4A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,71 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,47 (q, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,55 (m, 6H), 2,22 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 149

- 35 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-{{3-pirrolidin-1-ilpropil}amino}fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 149A

- 40 3-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 149B

- 50 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-{{3-pirrolidin-1-ilpropil}amino}fenil}sulfonil)benzamida

- 55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 147D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 149A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,43 (m, 2H), 3,48 (q, 2H), 3,09 (m, 8H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,92 (m, 8H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 150

- 60 2-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-({4-{{2-morfolin-4-ilet}amino}-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 147D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 126A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,79 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,50 (q, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 151

2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 151A

2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-cloro-6-fluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 151B

15 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 151A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 151C

20

ácido 2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 151B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 151D

2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 151C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,51 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,17 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,56 (dd, 1H), 5,83 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,15 (m, 8H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 152

2-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 151C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,54 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,20 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,59 (dd, 1H), 5,85 (d, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,97 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,16 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

45

Ejemplo 154

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

50

Ejemplo 154A

6-fluoro-1H-indol-5-ol

55 El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-4-nitrofenol de acuerdo con el documento WO 02/12227 (página 78).

Ejemplo 154B

60 4-fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A reemplazando 2-metil-5-indolol por el Ejemplo 154A.

Ejemplo 154C

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

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3G reemplazando el Ejemplo 3F y el Ejemplo 3A con piperazina y el Ejemplo 154B, respectivamente.

Ejemplo 154D

- 10 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F y el Ejemplo 38E por el Ejemplo 154C y el Ejemplo 60D, respectivamente.

- 15 Ejemplo 154E

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 154D.

Ejemplo 154F

- 25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-((6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi)-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,12 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,06 (m, 8H), 2,72 (m, 6H), 2,17 (s, 6H), 1,98 (m, 5H), 1,72 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 155

- 35 2-(3-clorofenoxi)-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

Ejemplo 155A

- 40 4-((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-aminometil-N-metilpiperidina por 3-(N-morfolinil-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

- 45 Ejemplo 155B

2-(3-clorofenoxi)-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

- 50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 155A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,45 (t ancho, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,38 (d, 1H), 3,02-3,12 (m, 8H), 2,77 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,41 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

- 55 Ejemplo 156

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

- 60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 45C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 155A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,54 (t ancho, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,88 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,36 (s ancho, 1H), 3,16 (m, 8H), 2,89 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,91 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 157

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

5

Ejemplo 157A

4-fluoro-1H-indol-5-ol

10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-fluoro-4-nitrofenol de acuerdo con el documento WO 02/12227 (página 78).

Ejemplo 157B

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A reemplazando 2-metil-5-indolol por el Ejemplo 157A.

20 Ejemplo 157C

metilo 2-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3G reemplazando el Ejemplo 3F y el Ejemplo 3A por piperazina y el Ejemplo 157B respectivamente.

Ejemplo 157D

30 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F y el Ejemplo 38E por el Ejemplo 157C y el Ejemplo 60D, respectivamente.

Ejemplo 157E

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 157D.

Ejemplo 157F

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

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 157E y el Ejemplo 3I. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,40 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (dd, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,04 (m, 12H), 1,71 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 158

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[3-(metoximetoxi)-2-metilfenoxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 158A

4-fluoro-2-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)benzoato de etilo

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-metilbenceno-1,3-diol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 158B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 158A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

5 Ejemplo 158C

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

10 Una mezcla del Ejemplo 158B (0,6 g), cloro(metoxi)metano (0,18 g) y carbonato de cesio (0,9 g) se suspendió en N,N-dimetilformamida (15 mL). Después de agitar esto a temperatura ambiente durante 30 minutos, el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua.

15 Ejemplo 158D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 158C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

20

Ejemplo 158E

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[3-(metoximetoxi)-2-metilfenoxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

25

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 158D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,43 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,19 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,09 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,56 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,07 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 159

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxi-2-metilfenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

35

A un tubo de microondas de 10 mL se le añadieron el Ejemplo 158E (54 mg) y cloruro de hidrógeno (1,25M en metanol) (0,5 mL) en tetrahidrofurano (4 mL) para proporcionar una solución. La mezcla se agitó a 60°C en un reactor de microondas CEM Discover durante 20 minutos. El disolvente se secó a vacío y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua. La sal de ácido trifluoroacético se disolvió en diclorometano con amonio y se lavó con Na₂CO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar la base libre producto. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,83 (t, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,08 (m, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,19 (m, 6H), 2,00 (m, 9H), 1,71 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

45

Ejemplo 160

2-(3-bromofenoxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

50

Ejemplo 160A

2-(3-bromofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A reemplazando 2-metil-5-indolol por 3-bromofenol.

Ejemplo 160B

60

2-(3-bromofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3G reemplazando el Ejemplo 3F y el Ejemplo 3A por piperazina y el Ejemplo 160A, respectivamente.

Ejemplo 160C

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

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F por el Ejemplo 160B.

Ejemplo 160D

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 160C.

- 15 Ejemplo 160E

2-(3-bromofenoxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 160D y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,29 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 5,84 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,09 (m, 6H), 2,99 (m, 5H), 2,87 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,21 (s, 6H).

25

Ejemplo 161

4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-yodofenoxi)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

30

Ejemplo 161A

4-fluoro-2-(3-yodofenoxi)benzoato de metilo

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A reemplazando 2-metil-5-indolol por 3-yodofenol.

Ejemplo 161B

- 40 2-(3-yodofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3G reemplazando el Ejemplo 3F y el Ejemplo 3A por piperazina y el Ejemplo 161A, respectivamente.

- 45 Ejemplo 161C

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

- 50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F por el Ejemplo 161B.

Ejemplo 161D

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

- 55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 161C.

Ejemplo 161E

60

4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-yodofenoxi)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G

por el Ejemplo 161D y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,34 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 6,71 (m, 2H), 6,37 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,15 (m, 8H), 2,87 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,76 (m, 1H), 1,20 (s, 6H).

5 Ejemplo 162

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

10 Ejemplo 162A

4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 162B

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 162A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 162C

25 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 162B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 162D

30 N-(4-(1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-(terc-butildimetilsililoxi)acetaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 162E

40 2-(3-clorofenoxi)-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]benzamida

45 Una mezcla del Ejemplo 162D (270 mg) en tetrahydrofurano anhidro (5 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (5 mL 1M en tetrahydrofurano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se separó 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 trifluoroacetato 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 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 163

55 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1-(2-fenilet)etil]piperidin-4-il] amino }fenil]sulfonil]benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-fenilacetaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,30 (m, 8H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,27 (m, 6H), 2,98 (m, 8H), 2,78 (s, 2H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 164

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

Ejemplo 164A

5

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,3-diclorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

10 Ejemplo 164B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 164A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

15

Ejemplo 164C

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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 164B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 164D

25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3,4-diclorofenoxi)-N-([4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 164C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 3H), 7,04-7,10 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,70 - 6,81 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,12 (s, 5H), 2,69 - 2,81 (m, 4H), 2,63 (s, 2H), 2,15 - 2,28 (m, 8H), 2,08 (s, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,36 - 1,45 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,95 (s, 6H).

30

Ejemplo 165

35 2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 165A

40 2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-cloro-3,5-difluorofenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

45 Ejemplo 165B

2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 165A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

50

Ejemplo 165C

55 2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 165B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

55

Ejemplo 165D

60

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 165C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 165E

2-(2-cloro-3,5-difluorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 165D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,30 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 166

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 166A

4-fluoro-2-(3-metoxifenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-metoxifenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 166B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 166A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 166C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 166B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 166D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(3-metoxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 166C por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,39 (d, 1H), 8,10 (d ancho, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,68 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,30 (m, 3H), 3,80 (m ancho, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (m ancho, 1H), 3,07 (m ancho, 4H), 2,80 (m ancho, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m ancho, 6H), 2,09 (m ancho, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m ancho, 2H), 1,40 (t ancho, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 167

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 167A

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-formilfenoxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-hidroxibenzaldehído por el Ejemplo 1D y el Ejemplo 214A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 167B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 167A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 167C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-formilfenoxi)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 167B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 167D

10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

15 El Ejemplo 167C (107 mg) se disolvió en etanol (3 mL) y tetrahidrofurano (9 mL), y se añadió NaBH₄ (13 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de añadir cuidadosamente HCl acuoso 2 N (0,67 mL), la reacción se concentró y la sustancia bruta se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10µ, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, para proporcionar 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 H¹ (500 MHz, CDCl₃/metanol-d₄) δ 8,80 (d, 1H), 8,45 (d ancho, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,09 (s, 1H), 6,95 (d, 4H), 6,60 (dd, 1H), 20 6,12 (d, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,63 (s ancho, 1H), 3,15 (t ancho, 4H), 2,82 (s ancho, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,35 (m, 5H), 2,28 (t ancho, 4H), 2,20 (t ancho, 2H), 2,10 (m ancho, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 168

25 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dimetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 168A

30 4-(benciloxicarbonilamino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 El ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (5,0 g), difenilfosforilazida (DPPA, 4,58 mL), trietilamina (2,86 mL), y alcohol bencílico (4,26 mL) se agitaron en tolueno (45 mL) a 110°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se concentró, y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10%/hexanos como eluyente para proporcionar el producto puro.

Ejemplo 168B

40 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 168A (4,5 g) y etanol (100 mL) se añadieron a Pd(OH)₂-C al 20%, húmedo (0,900 g) en una botella de presión de 250 mL y se agitó durante 3 horas a 2,07 bares y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el producto.

45 Ejemplo 168C

4-metil-4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 168B por 3-(n-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 168D

55 4-(4-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 168C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 168E

60 4-(1,4-dimetilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El Ejemplo 168D (1,33 g), yodometano (0,29 mL), y trietilamina (0,65 mL) en acetonitrilo (20 mL) se agitaron durante 1 hora. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol al 10%/diclorometano como eluyente para proporcionar el producto.

Ejemplo 168F

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dimetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 168E por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,55 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,34 (d, 1H), 2,94-3,12 (m, 11H), 2,70 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 169

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dimetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 168E por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,49 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,20 (m, 4H), 3,05 (m, 6H), 2,88 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,27 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 170

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-({1-[2-(2-metoxietoxi)etil]piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 162C (100 mg), 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (52 mg), carbonato de cesio (70 mg) en N,N-dimetilformamida se calentó a 60°C durante la noche. El disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo al 40-70%/0,1% TFA 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 $NaHCO_3$ 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 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,26 (m, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,21 (m, 7H), 2,07 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 171

2-(2-cloro-3-hidroxifenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 171A

2-cloro-3-(metoximetoxi)fenol

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-clorobenceno-1,3-diol por el Ejemplo 158B en el Ejemplo 158C.

Ejemplo 171B

2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 171A por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 171C

2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 171B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 171D

2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 171C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 171E

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 171D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 171F

15 2-(2-cloro-3-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 171E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

20 Ejemplo 171 G

25 2-(2-cloro-3-hidroxifenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 171F por el Ejemplo 158 en el Ejemplo 159. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,89 (t, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,09 (m, 6H), 2,79 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 172

35 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-([1-(3-fenilpropil)piperidin-4-il] amino)fenil)sulfonil]benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 3-fenilpropanal por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,81 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 173

45 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([1-(2-metoxietil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-bromo-2-metoxietano por 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el Ejemplo 170. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,36 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,89 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,13 (m, 6H), 2,99 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 174

55 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-([1-etilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 47A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,34 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 - 7,71 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,00 - 7,14 (m, 4H), 6,85 - 6,94 (m, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,11 (s, 5H), 2,94 (d, 2H), 2,72 - 2,81 (m, 3H), 2,12 - 2,27 (m, 8H), 1,98 (s, 2H), 1,77 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 175

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 41A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,98 (s ancho, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,73 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,61 - 6,66 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,11 (s, 6H), 2,73 - 2,83 (m, 2H), 2,14 - 2,28 (m, 9H), 1,98 (s, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,41 (t, 3H), 1,14-1,29 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 176

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 176A

2-(3-hidroxifenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de resorcinol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 176B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 176A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 176C

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

35 Una suspensión del Ejemplo 176B (0,295 g), cloruro de metoximetilo (0,117 mL) y carbonato de cesio (0,334 g) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 5% - acetato de etilo al 20%/hexanos) para proporcionar el producto.

Ejemplo 176D

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

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 176C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 176E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(metoximetoxi)fenoxi)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 176D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 176F

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-hidroxifenoxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

60 Una suspensión del Ejemplo 176E (35,5 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) y HCl (1,25M en metanol, 2 mL) se agitó durante 1 hora a 60°C. El producto se concentró. El producto bruto se purificó mediante RP HPLC (C8, CH_3CN al 30% - 100%/agua/TFA al 0,1%) para proporcionar el producto. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,05 (d, 4H), 2,68 - 2,80 (m, 3H), 2,20 (d, 6H), 2,08 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,39 (d, 2H), 1,21 - 1,36 (m, 9H), 0,94

(s, 6H).

Ejemplo 177

- 5 2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 177A

- 10 2-cloro-3-fluorofenol

15 A una solución de ácido 2-cloro-3-fluorofenilborónico (5,0 g) en tetrahidrofurano (50 mL) y NaOH acuoso 1 M (30 mL) a 0°C se le añadió una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (4 mL), y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃, se aciduló con HCl acuoso concentrado, y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se concentraron, y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10%/hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

Ejemplo 177B

- 20 2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 177A por 2-metil-5-indolol y 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 177C

2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 177B por 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo y el Ejemplo 3F por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1C.

Ejemplo 177D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 177C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 177E

- 40 2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 177D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,39 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,18 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,77 (m, 6H), 2,27 (m, 4H), 2,19 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

- 50 Ejemplo 178

2-(2-cloro-3-fluorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 177D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,28 (d, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,98 (m, 2H), 6,80 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,09 (m, 6H), 2,84 (m, 4H), 2,73 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 60 Ejemplo 179

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 122C en el Ejemplo 137. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,50 (t ancho, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,05 (m ancho, 4H), 2,90 (m ancho, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 6H), 2,20 (m ancho, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 180

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-metoxifenoxi)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 180A

4-fluoro-2-(2-metoxifenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-metoxifenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 180B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 180A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 180C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 180B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 180D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-metoxifenoxi)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 180C por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,47 (d, 1H), 8,15 (d ancho, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,80 (m ancho, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,22 (m ancho, 1H), 3,05 (m ancho, 1H), 3,00 (m ancho, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,62 (s ancho, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,20 (m ancho, 6H), 2,04 (m ancho, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,73 (m ancho, 2H), 1,40 (t ancho, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 181

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilfenoxi)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 181A

4-fluoro-2-(2-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-metilfenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 181B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 181A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 181C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 181B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 181D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2-metilfenoxi)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 181C por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,40 (d, 1H), 8,12 (d ancho, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,80 (m ancho, 1H), 3,10 (m ancho, 3H), 3,05 (m ancho, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (m ancho, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,20 (m ancho, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (m ancho, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m ancho, 2H), 1,40 (t ancho, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 182

15 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-metilfenoxi)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 182A

20 4-fluoro-2-(3-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-metilfenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 182B

25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-metilfenoxi)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 182A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 182C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 182B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 182D

40 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(3-metilfenoxi)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 182C por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,40 (d, 1H), 8,10 (d ancho, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (m, 4H), 6,73 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 3,80 (m ancho, 1H), 3,10 (m ancho, 3H), 3,05 (m ancho, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (m ancho, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,20 (m ancho, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,09 (m ancho, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,78 (m ancho, 2H), 1,40 (t ancho, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 183

50 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([6-(4-clorofenil)-1,3-benzodioxol-5-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-([1-metilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 183A

55 6-(4-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído

60 A una solución de 6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (4,6 g), ácido 4-clorofenilborónico (3,78 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,232 g) en tolueno (80 mL) y metanol (30 mL) se le añadió Na_2CO_3 acuoso 2N (30 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con éter (400 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración de el disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 3% en hexano para proporcionar el producto.

Ejemplo 183B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38E por el Ejemplo 183A.

Ejemplo 183C

ácido 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 183B.

Ejemplo 183D

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([6-(4-clorofenil)-1,3-benzodioxol-5-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-((1-metilpiperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 183C y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (m, 6H), 7,02 (m, 3H), 6,86 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,08 (m, 6H), 2,72 (m, 5H), 2,33 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

Ejemplo 184

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 184A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-metilpiperazin-1-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 184B

2-(2-clorofenoxi)-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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,1 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (m, 6H).

Ejemplo 185

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 38H por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,1 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,15 (m, 6H), 2,99 (m, 6H), 2,88 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

Ejemplo 186

4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-({4-((4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 145B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,14 (m, 6H), 3,00 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 187

2-(3-clorofenoxi)-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]benzamida

Ejemplo 187A

5 4-(4-(N-(2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 162A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 187B

15 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

El Ejemplo 187A se trató con TFA (0,5 mL) y se agitó durante 6 horas. El producto se concentró y se purificó mediante RP HPLC (C8, CH₃CN al 30% - 100% /agua/TFA al 0,1%).

20 Ejemplo 187C

2-(3-clorofenoxi)-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]benzamida

25 Una suspensión del Ejemplo 187B (50 mg), ciclopropanocarbaldehído (100 mg) y resina MP-CNBH₃ (0,2 g, 2,43 mmol/g) en diclorometano (4 mL)/metanol (3 mL) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto se filtró, se lavó con diclorometano/metanol y se concentró. El producto bruto se purificó mediante RP HPLC (C8, CH₃CN al 30% - 100%/agua/TFA al 0,1%) para proporcionar el producto. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,07 (d, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,12 (s, 5H), 2,71 - 2,80 (m, 3H), 2,13 - 2,28 (m, 9H), 1,98 (s, 3H), 1,79 (s, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,99 - 1,11 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,84 (d, 1H), 0,63 (d, 2H), 0,33 (s, 2H).

Ejemplo 188

35 2-(2-clorofenoxi)-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]benzamida

Ejemplo 188A

40 4-(4-(N-(2-(2-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 162A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 188B

50 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 188A por el Ejemplo 187A en el Ejemplo 187B.

Ejemplo 188C

55 2-(2-clorofenoxi)-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]benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 188B por el Ejemplo 187B en el Ejemplo 187C. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,41 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33 - 7,40 (m, 3H), 7,04 - 7,16 (m, 4H), 6,94 (t, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,02 - 3,15 (m, 5H), 2,95 (s, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 3H), 2,13 - 2,28 (m, 8H), 1,97 (s, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,32 - 1,46 (m, 3H), 0,99 - 1,10 (m, 1H), 0,94 (s, 6H), 0,76 - 0,90 (m, 1H), 0,59 - 0,71 (m, 2H), 0,34 (d, 2H).

Ejemplo 189

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-{{1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]piperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-cloro-N,N-dimetilacetamida por 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el Ejemplo 170. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (m, 8H), 3,16 (m, 4H), 2,96 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 2,11 (m, 8H), 1,47 (s, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 190

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-{{1-(2-morfolin-4-ilet)l]piperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 162C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 2-morfolinoacetaldehído por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,46 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1,83Hz, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,82 (m, 10H), 3,27 (m, 4H), 3,09 (m, 6H), 2,81 (m, 7H), 2,23 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,48 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 191

N-[[4-{{(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Ejemplo 191A

4-((4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 191B

N-[[4-{{(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 191A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,57 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,18 (s, 3H), 7,79 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,01-7,03 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,73-6,76 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,14 (s ancho, 2H), 2,23 (s, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 192

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-{{(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 192A

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-(aminometil)-1-metilpiperidin-4-ol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 192B

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-{{(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 192A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,38 (s, 1H), δ 8,65 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,10-3,17 (m, 4H), 2,80-2,81 (m, 4H), 2,23 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,76-

1,85 (m, 4H), 1,47 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 193

5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonyl]benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 49C, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,08 (m, 4H), 6,60 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,04 (m, 7H), 2,71 (m, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,49 (m, 10H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 194

15 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 194A

20 (S)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (S)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 140A.

25 Ejemplo 194B

(S)-3-(4-(N-(2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 194A por el Ejemplo 1G y el Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 194C

35 (S)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 194B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

40 Ejemplo 194D

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

45 A una solución del Ejemplo 194C (470 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) y ácido acético (1 mL) se le añadió una solución al 37% de formaldehído en agua (0,42 mL) y resina MP-CNBH₃ (947 mg, 2,38 mmoles/g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La resina se separó mediante filtración y la mezcla de reacción se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo, seguido de un gradiente de metanol al 3-10%/diclorometano. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,42 (d, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,95 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,45 (d, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,16 (m, 7H), 2,83 (m, 4H), 2,61 (m ancho, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 195

55 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 195A

60 (R)-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 140A.

Ejemplo 195B

(R)-3-(4-(N-(2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 195A por el Ejemplo 1G y el Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 195C

(R)-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 195B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 195D

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

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 195C por el Ejemplo 194C en el Ejemplo 194D. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,13 (m, 5H), 2,76 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,24 (m, 7H), 1,90 (s ancho, 2H), 1,41 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 197

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-[3-(1H-pirrol-2-il)fenoxi]benzamida

20 Una mezcla del Ejemplo 161 (0,095 g), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-ilborónico (0,025 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,012 g), y CsF (0,046 g) en dimetoxietano (2 mL) y metanol (1 mL) se calentó en un reactor de microondas CEM Discover (80°C, 20 minutos). La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. 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 trató a continuación con HCl 4 N en dioxano. El disolvente se separó, y el residuo se purificó mediante HPLC Prep. de fase inversa para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,11-7,25 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,05(s, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18-2,24 (m, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 198

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-[[4-[[4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 112C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 192A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,62-6,65 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,36-6,40 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,09 (s, 6H), 2,92 (s ancho, 2H), 2,76 (a, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 6H), 1,93 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 1,72-1,76 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 199

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

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,1 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,96 (m, 6H), 2,78 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 200

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

5

Ejemplo 200A

2,3-difluoro-4-nitrofenol

10 Una solución de 2,3-difluoro-4-nitroanisol (10 g) en HBr al 48% (60 mL) y HBr al 30% en ácido acético (30 mL) se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3x 200 mL) y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto.

15 Ejemplo 200B

6,7-difluoro-1H-indol-5-ol

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 154A reemplazando 2-fluoro-4-nitrofenol por el Ejemplo 200A.

20

Ejemplo 200C

metilo 2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A reemplazando 2-metil-5-indolol por el Ejemplo 200B.

Ejemplo 200D

30 2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3G reemplazando el Ejemplo 3F y el Ejemplo 3A por piperazina y el Ejemplo 200C respectivamente.

35 Ejemplo 200E

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F y el Ejemplo 38E por el Ejemplo 200D y el Ejemplo 60D.

Ejemplo 200F

ácido 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 200E.

Ejemplo 200G

50

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 200F y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,63 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,12 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,14 (m, 10H), 1,74 (m, 3H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

60 Ejemplo 201

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 200F y el Ejemplo 49C, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,64 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,36 (d, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,01 (m, 8H), 2,73 (s, 2H), 2,25 (m, 8H), 1,97 (m, 5H), 1,53 (m, 8H), 0,94 (m, 6H).

Ejemplo 202

4-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-([4-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)amino]carbonil)fenoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo 202A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-hidroxiindol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 202B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 202A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 202C

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 mediante la sustitución del Ejemplo 202B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 202D

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 202C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, excepto porque se utilizó metanol al 2-10% en CH_2Cl_2 para la cromatografía.

Ejemplo 202E

bis(2,2,2-trifluoroacetato) 4-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-([4-(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)amino]carbonil)fenoxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

El Ejemplo 202D (0,58 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (30 mL), a continuación se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,14 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,02 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se filtró a continuación a través de celite, se concentró, y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18 de 250 x 50 mm, eluyendo con CH_3CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, para proporcionar el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,80 (s muy ancho, 1H), 9,65, 9,45 (ambos v s ancho, total 2H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (d ancho, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,80 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,05 (s muy ancho, 1H), 3,85 (s muy ancho, 1H), 3,60, 3,50, 3,40 (todos m muy ancho, total 10H), 3,10 (m muy ancho, 2H), 2,95, 2,90 (ambos m ancho, total 5H), 2,20 m ancho, 4H), 2,05 (s ancho, 2H), 1,80 (m ancho, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,45 (t ancho, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 203

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

Ejemplo 203A

4-(4-(dimetilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de N^1, N^1 -dimetilciclohexano-1,4-diamina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 203B

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 203A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,16 (d, 1H), 8,31 - 8,39 (m, 2H), 8,03 - 8,07 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,08 - 7,17 (m, 4H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 6,91 - 6,99 (m, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,44 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,20 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,49 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 4H), 2,09 - 2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,97 - 2,02 (m, 2H), 1,47 - 1,56 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,27 - 1,37 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 0,93 - 0,98 (m, 6H).

Ejemplo 204

15 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 204A

20 4-(4-(dietilamino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de N^1,N^1 -dietilciclohexano-1,4-diamina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 204B

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dietilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-(dietilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 204A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,18 (d, 1H), 8,32 - 8,39 (m, 2H), 8,05 - 8,09 (m, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,08 - 7,13 (m, 3H), 6,98 - 7,05 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,13 - 3,19 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,72 (t, 1H), 2,63 (q, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 4H), 2,11 (d, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,40 - 1,48 (m, 4H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,10 (t, 6H), 0,93 - 0,99 (m, 6H).

Ejemplo 205

40 Trans-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-(morfolin-4-ilciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 205A

trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de trans-4-morfolinociclohexanamina por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 41 A.

Ejemplo 205B

50 Trans-2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-(morfolin-4-ilciclohexil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 205A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,17 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,73 - 3,78 (m, 4H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,15 - 3,21 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,50 - 2,54 (m, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,21 - 2,27 (m, 5H), 2,11 (d, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,36 - 1,43 (m, 4H), 1,28 - 1,34 (m, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 206

60 4-{4-[1-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)etil]piperazin-1-il}-2-(2-clorofenoxi)-N-((4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 137 reemplazando el Ejemplo 122C por el Ejemplo

y el Ejemplo 111A por el Ejemplo 31. RMN H¹ (400 MHz, CH₂CD₂) δ 8,80 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (t, 2H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,17 - 7,28 (m, 4H), 7,10 - 7,15 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,53 - 3,64 (m, 1H), 3,39 (q, 1H), 3,01 - 3,12 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 2,15 - 2,31 (m, 7H), 2,05 (d, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,22 (d, 3H).

5 Ejemplo 207

2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 Ejemplo 207A

2-cloro-4-(metoximetoxi)fenol

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-clorobenceno-1,4-diol por el Ejemplo 158B en el Ejemplo 158C.

Ejemplo 207B

20 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 207A por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 207C

25 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 207B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

30 Ejemplo 207D

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

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 207C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 207E

40 ácido 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 207D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

45 Ejemplo 207F

2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 207E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 207G

55 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 207F por el Ejemplo 158 en el Ejemplo 159. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,30 (s ancho, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,96 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 208

2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 208A

5 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 207E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 208B

15 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 208A por el Ejemplo 158E en el Ejemplo 159. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 12,33 (s ancho, 1H), 9,28 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,94 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,19 (m, 10H), 1,99 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (m, 6H).

Ejemplo 209

25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 209A

30 éster metílico de ácido 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

Una solución de metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 22,25 mL) y metanol (52 mL) se añadieron a un matraz y se enfriaron a -20°C utilizando un baño de acetonitrilo/hielo seco. Se añadieron gota a gota 2-azidoacetato de etilo (25% en peso en etanol, 50,3 g) y 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (5,00 g, disuelto en la solución de 2-azidoacetato de etilo) a la solución de metóxido de sodio en agitación a -20°C . La solución se agitó a continuación a -20°C durante 3,5 horas, a continuación a 0°C durante una hora. La solución se vertió sobre hielo, se filtró a vacío, y se lavó con agua. El sólido filtrado se recogió en xilenos (100 mL), se lavó dos veces con salmuera, y se secó utilizando sulfato de sodio anhidro y se filtró. En un matraz separado los xilenos (50 mL) se llevó a reflujo. La solución de xileno que contenía la sustancia filtrada se añadió gota a gota a los xilenos a reflujo. La solución se sometió a reflujo a continuación durante cinco horas, se enfrió, y se colocó en un congelador durante 16 horas. El precipitado se separó mediante filtración. El volumen del producto filtrado se redujo a vacío para generar una segunda cosecha de precipitado, que se lavó con hexanos, a continuación acetato de etilo al 5% en hexanos y se combinó con la sustancia de la primera filtración.

Ejemplo 209B

45 ácido 6-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

50 Ejemplo 209C

6-fluoro-4-metoxi-1 H-indol

55 El Ejemplo 209B (1775 mg) se disolvió en N-metilpirolidinona (75 mL), y se añadió polvo de cobre (2157 mg). La solución se agitó para mantener el polvo de cobre suspendido y la solución se dividió entre nueve viales de microondas, conteniendo cada uno una barra de agitación. Cada vial se calentó en un reactor de microondas CEM Discover a 260°C durante 25 minutos agitando. Los viales se combinaron, se añadieron a agua, y se extrajeron con éter etílico. El éter se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y el producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos.

Ejemplo 209D

6-fluoro-1H-indol-4-ol

- Se añadió cloruro de aluminio (727 mg) a diclorometano (20 mL), la mezcla se enfrió a 0°C, y se añadió bencilmercaptano (4512 mg). Se añadió gota a gota el Ejemplo 209C (600 mg) disuelto en diclorometano (5 mL). La solución se mezcló durante 30 minutos a 0°C. Se añadieron bencilmercaptano (451 mg) y cloruro de aluminio (727 mg), y la solución se agitó durante 75 minutos a 0°C. La reacción se sofocó mediante la adición de HCl acuoso 1 M.
- 5 La solución se extrajo con acetato de etilo, que se lavó con posterioridad con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5% en hexanos aumentando a acetato de etilo al 20% en hexanos y aumentando de nuevo a acetato de etilo al 50% en hexanos.
- 10 Ejemplo 209E
- éster etílico de ácido 4-fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-4-iloxi)-benzoico
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209D por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.
- 15 Ejemplo 209F
- éster etílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-fluoro-1H-indol-4-iloxi)-benzoico
- 20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209E por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.
- Ejemplo 209G
- 25 ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-fluoro-1H-indol-4-iloxi)-benzoico
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209F por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.
- Ejemplo 209H
- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209G por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s ancho, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 5,97 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,05 (s ancho, 4H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,74 (s ancho, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 6H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,72 (q, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).
- 35 Ejemplo 210
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida
- 45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209G por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,16 (s ancho, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38-7,32 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,26 (t, 2H), 6,00 (d, 1H), 3,99-3,89 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,72 (s ancho, 2H), 2,27-2,12 (m, 8H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,86-1,48 (m, 8H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).
- 50 Ejemplo 211
- 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida
- 55 Ejemplo 211A
- 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida
- 60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-metilpiperazin-1-amina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina y el Ejemplo 131C por 4-Fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 4A.
- Ejemplo 211B

2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 207E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 211A por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 211C

10 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 211B por el Ejemplo 158E en el Ejemplo 159. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,87 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,90 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 212

20 2-({1,3-bis[4-metilpiperazin-1-il]metil}-1H-indol-4-il)oxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{{3-(dimetilamino)propil} amino } -3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

Ejemplo 212A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 202C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1 G en el Ejemplo 1H.

30 Ejemplo 212B

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

35 El Ejemplo 212A (0,25 g) se disolvió en metanol (0,60 mL), a lo que se añadió formaldehído al 37% (en peso) en agua (0,22 mL) y 1-metilpiperazina (0,33 mL). La reacción se calentó a 60°C durante dos horas, a continuación se enfrió y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, para proporcionar 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 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,68 (t ancho, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,58 (d, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (s muy ancho, 4H), 3,05 (s muy ancho, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,60 (s muy ancho, 2H), 2,40 (m ancho, 6H), 2,20 (m, 21H), 2,09 (s, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

45 Ejemplo 213

50 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{{3-(dimetilamino)propil}amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-({3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-1H-indol-4-il)oxi)benzamida

55 Al Ejemplo 212A (0,13 g) en metanol (0,30 mL) se le añadió 37% (en peso) formaldehído en agua (0,022 mL) y 1-metilpiperazina (0,035 mL). La reacción se calentó a 60°C durante 50 minutos, a continuación se enfrió y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, para proporcionar 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 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,68 (t ancho, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (d ancho, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,65 (d, 1H), 4,33 (s ancho, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,20 (s muy ancho, 4H), 3,03 (s muy ancho, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,60 (s muy ancho, 2H), 2,42 (m ancho, 2H), 2,20 (m, 15H), 1,98 (s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 214

2-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-

nitrofenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida

Ejemplo 214A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3F por el Ejemplo 1B en el Ejemplo 1C.

Ejemplo 214B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 214A por el Ejemplo 1C y 2-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

15 Ejemplo 214C

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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 214B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 214D

25 2-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-N,N-dimetilbenzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 214C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,01 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 215

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil)-2-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il]oxi]benzamida

Ejemplo 215A

40 metilo 2-(3-amino-2-metilfenoxi)-4-fluorobenzoato de

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-amino-2-metilfenol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

45 Ejemplo 215B

(E)-2-(3-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetilideneamino)-2-metilfenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

50 A una mezcla de trietilamina (0,476 g) y trifenilfosfina (3,05 g) en CCl_4 (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,477 g) gota a gota a $0^\circ C$. La solución se agitó durante 10 minutos. A esta solución se le añadió Ejemplo 215A (1,08 g) en CCl_4 (5 mL). La solución se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y se diluyó con acetato de etilo/hexanos 3:7. El sólido se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo/hexano 1:10 para proporcionar el compuesto del título.

55 Ejemplo 215C

(E)-2-(2-(bromometil)-3-(1-cloro-2,2,2-trifluoroetilideneamino)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

60 Una mezcla del Ejemplo 215B (1,4 g), N-bromosuccinimida (0,671 g), y peróxido de benzoilo (0,044 g) en CCl_4 (20 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el sólido se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo acetato de etilo/hexano 1:20 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 215D

4-fluoro-2-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

- 5 Se trató magnesio (0,081 g) en tetrahidrofurano (10 mL) con el Ejemplo 215C (1,3 g) en tetrahidrofurano (5 mL) gota a gota a 0°C. Después de finalizar la adición, se añadió a la reacción un par de cristales de I₂. Después de agitar durante 2 horas, el magnesio comenzó a desaparecer. La reacción se agitó durante otras 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se sofocó con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con 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 purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos 1:4 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 215E

- 15 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-(trifluorometil)-1H-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 215D por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

- 20 Ejemplo 215F

Una mezcla del Ejemplo 215E (0,13 g) y yoduro de litio (0,534 g) en piridina (2 mL) se calentó en un reactor de microondas CEM Discover (130°C, 30 minutos). La piridina se separó a vacío, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. 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 a continuación se purificó a continuación mediante HPLC Prep. de fase inversa para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 215G

- 30 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-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-4-il]oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 215F por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,29 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00-7,12 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 3,93 (dd, 1H), 3,06-3,09 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,16-2,19 (m, 6H), 2,03-2,05 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,66-1,68 (m, 2H), 1,49-1,57 (m, 2H), 1,96 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 216

- 40 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 216A

- 45 2-(2-cloro-4-(metoximetoxi)fenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 207E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 216B

- 55 2-(2-cloro-4-hidroxifenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 216A por el Ejemplo 158E en el Ejemplo 159. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 9,83 (s ancho, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (s ancho, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,07 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,68 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 217

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

nitrofenil)sulfonil)-2-[[6-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

Ejemplo 217A

5 4-nitro-2-(trifluorometil)fenol

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 200A reemplazando 2,3-difluoro-4-nitroanisol por 2-trifluorometil-4-nitroanisol.

10 Ejemplo 217B

6-(trifluorometil)-1H-indol-5-ol

15 El compuesto del título se preparó de manera análoga a la de 2-fluoro-4-nitrofenol en el documento WO 02/12227 (página 78).

Ejemplo 217C

20 4-fluoro-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3A reemplazando 2-metil-5-indolol por el Ejemplo 217B.

Ejemplo 217D

25 4-(piperazin-1-il)-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3G reemplazando el Ejemplo 3F y el Ejemplo 3A por piperazina y el Ejemplo 217C, respectivamente.

30 Ejemplo 217E

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F y el Ejemplo 38E por el Ejemplo 217D y el Ejemplo 60D, respectivamente.

Ejemplo 217F

40 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(trifluorometil)-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 217E.

45 Ejemplo 217G

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-[[6-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 217F y el Ejemplo 3I, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,02 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,05 (m, 7H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (m, 7H), 1,98 (m, 5H), 1,72 (m, 3H), 1,38 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

55 Ejemplo 218

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)-2-[[6-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]oxi]benzamida

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 217F y el Ejemplo 49C, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,42 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,03 (m, 5H), 6,69 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,91 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,02 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,25 (m, 10H), 1,95 (m, 4H), 1,48 (m, 5H), 0,92

(s, 6H).

Ejemplo 219

5 2-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 219A

10 2-((2-aminotiazol-4-il)metoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (552 mg), 4-(clorometil)tiazol-2-amina - ácido clorhídrico (600 mg) y Cs_2CO_3 (2,64 g) en 15 mL N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x), se lavó con agua (2x) y salmuera, se secó sobre MgSO_4 se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-50% en hexanos como eluyente.

Ejemplo 219B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 219A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 219C

25 2-((2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-il)metoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 219B (280 mg), 4-(dimetilamino)piridina (2,94 mg), trietilamina (81 μL) en 10 mL tetrahidrofurano a temperatura ambiente se le añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (134 μL) en 3 mL de tetrahidrofurano a través de una cánula. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo oleoso se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25-60% en hexanos.

Ejemplo 219D

40 ácido 2-((2-(terc-butoxicarbonilamino)tiazol-4-il)metoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 219C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 219E

45 4-((5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)metil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 219D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G respectivamente en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 219F

55 2-((2-aminotiazol-4-il)metoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 219E por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN ^1H (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 0,96 (s, 6H) 1,36 - 1,78 (m, 8H) 1,99 (m, 2H) 2,14 - 2,31 (m, 7H) 2,40 - 2,64 (m, 3H) 2,78 (m, 2H) 2,92 (d, 2H) 3,16 - 3,43 (m, 10H) 3,75 (m, 1H) 3,84 - 3,96 (m, 2H) 5,01 (s, 2H) 6,51 (d, 1H) 6,57 (s, 1H) 6,63 (s, 1H) 6,93 (s, 2H) 7,06 (d, 2H) 7,28 (d, 1H) 7,37 (d, 2H) 7,45 (d, 1H) 7,93 (dd, 1H) 8,28 (d, 1H) 8,62 (d, 1H).

Ejemplo 220

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 200F y el Ejemplo 184A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,54 (dd, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 2,98 (m, 11H), 2,73 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,17 (m, 7H), 1,95 (s, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 221

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[[4-metilpiperazin-1-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,19 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 2,94 (m, 10H), 2,71 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 222

4-[[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[{4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)metil]-1,3-tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 219D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G respectivamente en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 0,96 (s, 6H) 1,37 - 1,54 (m, 12H) 1,60 - 1,79 (m, 2H) 1,97 - 2,08 (m, 3H) 2,15 - 2,30 (m, 7H) 2,38 (s, 3H) 2,78 (s, 2H) 2,91 (d, 2H) 3,17 - 3,26 (m, 5H) 3,69 - 3,84 (m, 1H) 5,08 (s, 2H) 6,48 (d, 1H) 6,53 (s, 1H) 7,07 (d, 2H) 7,17 (s, 1H) 7,23 (d, 1H) 7,37 (d, 2H) 7,43 (d, 1H) 7,90 (dd, 1H) 8,22 (d, 1H) 8,58 (d, 1H) 10,39 (s, 1H) 11,35 (s, 1H).

Ejemplo 223

2-[(2-amino-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 222 por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 0,96 (s, 6H) 1,42 (t, 2H) 1,59 - 1,76 (m, 2H) 1,92 - 2,06 (m, 3H) 2,16 - 2,42 (m, 11H) 2,78 (s, 4H) 3,20 - 3,26 (m, 5H) 3,67 - 3,82 (m, 1H) 4,99 (s, 2H) 6,50 (d, 1H) 6,55 (s, 1H) 6,62 (s, 1H) 6,91 (s, 2H) 7,08 (d, 2H) 7,26 (d, 1H) 7,37 (d, 2H) 7,45 (d, 1H) 7,93 (dd, 1H) 8,24 (d, 1H) 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 224

2-[3-(acetilamino)fenoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 224A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-acetamidofenol por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 224B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 224A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 224C

2-[3-(acetilamino)fenoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 224B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,48 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,47 (m, 6H), 7,36 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 3,16 (m, 4H), 2,35 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,27 (m, 2H).

Ejemplo 225

2-[3-(acetilamino)fenoxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 224B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,09 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,17 (m, 8H), 1,98 (m, 5H), 1,66 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 226

15 2-[(2-clorofenil)amino]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 226A

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

Una solución del Ejemplo 214A (500 mg), carbonato de cesio (429 mg), acetato de paladio (II) (21 mg), rac-BINAP (2,2'-bis(difenilfosino)-1,1'-binaftil) (58,5 mg) y tolueno (6,4 mL) se desgasificó con N_2 . La solución se agitó a 115°C durante 5 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 2-cloroanilina (144 mg) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N_2 y se agitó a 115°C durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano/1%metanol.

Ejemplo 226B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 226A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 226C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(2-clorofenilamino)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenilsulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 226B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,11 (s ancho, 1H), 9,15 (s ancho, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,97 - 8,20 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,34 (dd, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,46 - 3,78 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 2H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 2,96 - 3,14 (m, 6H), 2,13 - 2,31 (m, 8H), 1,98 (s ancho, 6H), 1,65 (s ancho, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 227

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-metoxi-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 227A

6-Metoxi-1H-indol-5-ol

55 El 5-(benciloxi)-6-metoxi-1H-indol (3,00 g) se añadió a metanol (100 mL) y acetato de etilo (100 mL) en una botella de presión. Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (0,832 g,) y la solución se agitó a 2,07 bares de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon, el disolvente se separó a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo, la solución se filtró sobre un lecho de gel de sílice, y el disolvente se separó del producto filtrado a vacío.

Ejemplo 227B

éster metílico de ácido 4-fluoro-2-(6-metoxi-1H-indol-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo y el Ejemplo 227A por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 227C

5

éster metílico de ácido 2-(6-metoxi-1H-indol-5-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 227B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

10

Ejemplo 227D

éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-metoxi-1H-indol-5-iloxi)-benzoico

15

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 227C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 227E

20

ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(6-metoxi-1H-indol-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 227D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

25

Ejemplo 227F

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-metoxi-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida

30

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 227E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,02 (s ancho, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,96-3,87 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 2,97 (m, 8H), 2,70 (s ancho, 2H), 2,13 (s ancho, 8H), 2,05-1,92 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

35

Ejemplo 229

2-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

40

Ejemplo 229A

2-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

45

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-aminobenzo[d]tiazol-6-ol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 229B

50

2-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 229A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

55

Ejemplo 229C

2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

60

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 229B por el Ejemplo 219B en el Ejemplo 219C.

Ejemplo 229D

ácido 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)benzo[d]tiazol-6-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 229C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

5
Ejemplo 229E

6-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

10
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 229D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 31 por el Ejemplo 1G respectivamente en el Ejemplo 1H.

15
Ejemplo 229F

2-[[2-amino-1,3-benzotiazol-6-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[1-metilpiperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

20
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 229E por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 0,93 (s, 6H) 1,39 (t, 2H) 1,62 - 1,80 (m, 2H) 1,91 - 2,24 (m, 10H) 2,50 - 2,62 (m, 4H) 2,74 (s, 4H) 2,97 - 3,18 (m, 5H) 3,66 - 3,82 (m, 1H) 6,24 (d, 1H) 6,64 (dd, 1H) 6,75 (dd, 1H) 6,92 (d, 1H) 7,01 - 7,12 (m, 3H) 7,20 (d, 1H) 7,31 (s, 2H) 7,35 (d, 2H) 7,52 (d, 1H) 7,61 - 7,71 (m, 1H) 8,09 (d, 1H) 8,44 (d, 1H).

25
Ejemplo 230

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

30
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 226B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 31 por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,11 (s ancho, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,02 (s ancho, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,85 - 6,92 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 3,88 (s ancho, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 7H), 2,66 - 2,83 (m, 6H), 2,07 - 2,32 (m, 8H), 1,97 (s ancho, 3H), 1,78 (s ancho, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

35
Ejemplo 231

5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]amino]carbonil)fenoxi]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

40
Ejemplo 231A

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

45
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 5-hidroxiindol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 231B

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

50
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 231A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 231C

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

55
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 231B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 231D

60
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 mediante la sustitución del Ejemplo 231C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H, excepto que se utilizó metanol al 2-10% en CH_2Cl_2 para la cromatografía.

Ejemplo 231E

bis(2,2,2-trifluoroacetato) 5-[5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-((4-{[3-(dimetilamino)propil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]amino)carbonil)fenoxi]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 231D por el Ejemplo 202D en el Ejemplo 202E. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,63 (s muy ancho, 1H), 9,40 (s muy ancho, 2H), 8,61 (t ancho, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,10 (m, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 3,60, 3,50, 3,30 (todos m muy ancho, total 10H), 3,10 (m ancho, 4H), 2,79
10 2,77 (ambos s, total 6H), 2,20 (m ancho, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,85 (m ancho, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,45 (t ancho, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 232

15 2-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 232A

20 6-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino)fenil)sulfonilcarbamoil)fenoxi)benzo [d]tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 229D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G respectivamente en el Ejemplo 1H.

25 Ejemplo 232B

2-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino)fenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 232A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 0,95 (s, 6H) 1,44 (s ancho, 2H) 1,61 - 1,89 (m, 3H) 1,90 - 2,12 (m, 5H) 2,13 - 2,32 (m, 4H) 2,36 - 2,63 (m, 2H) 2,97 - 3,78 (m, 16H) 4,01 (dd, 2H) 6,30 (s, 1H) 6,72 (d, 1H) 6,84 (d, 1H) 7,11 (m, 3H) 7,18 - 7,32 (m, 2H) 7,33 - 7,55 (m, 5H) 7,68 - 7,89 (m, 1H) 8,17 (d, 1H) 8,57 (d, 1H) 9,25 (s ancho, 1H) 11,62 (s ancho, 1H).

Ejemplo 233

40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((3-nitro-4-[(3-oxopiperazin-1-il)propil] amino)fenil)sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 254A por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s ancho, 1H), 8,62 (t ancho, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,43 (dd, 2H), 3,18 (m ancho, 2H), 3,04 (m ancho, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,17 (m ancho, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 234

50 Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 205A por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d ancho, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,24 (d ancho, 1H), 7,11 (d ancho, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,62 (m ancho, 4H), 3,58 (s muy ancho, 1H), 3,00 (m ancho, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (m ancho, 4H), 2,47 (s muy ancho, 1H), 2,18 (m ancho, 6H), 2,06 (m ancho, 2H), 1,93 (m ancho, 4H), 1,40 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 235

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 200F por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 205A por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,15 (d ancho, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (d ancho, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,91 (d ancho, 1H), 6,66 (d ancho, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,62 (m ancho, 4H), 3,58 (s muy ancho, 1H), 3,00 (m ancho, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (m ancho, 4H), 2,47 (s muy ancho, 1H), 2,18 (m ancho, 6H), 2,06 (m ancho, 2H), 1,93 (m ancho, 4H), 1,40 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 236

10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxil]benzamida

Ejemplo 236A

15 1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de ciclopropanocarbaldéido por 4'-clorobifenil-2-carboxaldéido y piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

20 Ejemplo 236B

1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina bis(2,2,2-trifluoroacetato de)

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 236A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

25

Ejemplo 236C

4-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 236B por 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 236D

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 236C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 12,39 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 - 7,52 (m, 3H), 7,41 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,57 (dd, 2H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,86 (d, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,19 (d, 4H), 2,07 - 2,13 (m, 4H), 1,93 - 2,00 (m, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,84 - 0,91 (m, 1H), 0,45 - 0,49 (m, 2H), 0,11 (q, 2H).

45 Ejemplo 237

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 200F por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 236C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 13,12 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,51 - 6,54 (m, 1H), 3,50 - 3,55 (m, 1H), 3,07 - 3,13 (m, 4H), 2,83 - 2,87 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,11 - 2,23 (s, 8H), 1,93 - 2,00 (m, 4H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,84 - 0,90 (m, 1H), 0,44 - 0,49 (m, 2H), 0,08 - 0,12 (m, 2H).

55

Ejemplo 238

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxil]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,17 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 2H),

3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,12-2,19 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,87-1,90 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 239

5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino]fenil)sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 200F por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 254A por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,68 (s ancho, 1H), 8,70 (s muy ancho, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,95 (s muy ancho, 1H), 6,83 (s muy ancho, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 3,44 (q, 2H), 3,18 (m ancho, 2H), 3,04 (m ancho, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,18 (m ancho, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

15 Ejemplo 240

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[(2-hidroxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 240A

25 N-(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137.

Ejemplo 240B

30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[(2-hidroxi-1-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

35 El Ejemplo 240A (150 mg) se disolvió en dioxano (1,8 mL), a continuación se añadieron 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (35 mg) y trietilamina (0,078 mL). La reacción se calentó a 110°C durante 20 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% vs. 0,1 % ácido trifluoroacético en agua, para proporcionar 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 11,23 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,03 (t, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,26 (dd, 2H), 3,02 (m ancho, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m ancho, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,61 (m ancho, 2H), 1,38 (m, 3H), 1,30 (m, 1H), 0,92 (s, 6H).

45 Ejemplo 241

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

50 Ejemplo 241A

4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino]-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 241B

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-[(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 241A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,22 (s, 2H), 9,10 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 7,24 (d, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (s,

1H), 5,22 (t, 1H), 3,51-3,62 (m, 6H), 3,41 (d, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,09-2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,45-1,51 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 242

5 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 242A

10 2-(4-amino-2-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

15 A una solución de 2,4-difluorobenzoato de etilo (6,48 g) y 4-amino-2-clorofenol (5,0 g) en diglima (40 mL) se le añadió K_3PO_4 (7,39 g). La mezcla se agitó a 110°C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto.

Ejemplo 242B

20 2-(4-amino-2-cloro-5-yodofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

25 A una solución del Ejemplo 242A (8,15 g) en diclorometano (60 mL) se le añadió tetrafluoroborato de bis(piridin)yodonio (9,79 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto puro.

Ejemplo 242C

30 2-(4-amino-2-cloro-5-((trimetilsilil)etnil)fenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

35 A una mezcla del Ejemplo 242B (3,0 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (242 mg), CuI (66 mg) en trietilamina (30 mL) se le añadió trimetilsililacetileno (2,2 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NH_4Cl acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto puro.

Ejemplo 242D

40 2-(4-amino-2-cloro-5-etinilfenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

45 A una solución del Ejemplo 242C (2,69 g) en metanol (20 mL) se le añadió CsF (5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó.

Ejemplo 242E

2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

50 A una solución del Ejemplo 242D (1,0 g) en etanol (20 mL) se le añadió $NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (60 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtró, y el disolvente se evaporó y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto puro.

55 Ejemplo 242F

2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 3G reemplazando el Ejemplo 3F y el Ejemplo 3A por piperazina y el Ejemplo 242E respectivamente.

Ejemplo 242G

2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F y el Ejemplo 38E por el Ejemplo 242F y el Ejemplo 60D.

Ejemplo 242H

5 ácido 2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 242G.

10 Ejemplo 242I

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 242H y el Ejemplo 49C, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,62 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,13 (m, 8H), 2,71 (s, 2H), 2,24 (m, 8H), 1,95 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 243

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 200F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,75 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,34 (d, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,74 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,30 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 244

35 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 242H y el Ejemplo 184A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,24 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,98 (d, 1H), 2,94 (m, 10H), 2,70 (s, 3H), 2,37 (m, 3H), 2,14 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 245

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[(1,3-tiazol-4-il)metil]piperidin-4-il] amino }fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 245A

50 1-(tiazol-4-il)metil]piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de tiazol-4-carbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carbaldehído y piperidin-4-il)carbamato de terc-butilo por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A

Ejemplo 245B

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 245A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 245C

60 3-nitro-4-(1-(tiazol-4-il)metil]piperidin-4-il)amino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 245B por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 245D

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil]benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 245C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,90-2,98 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,14-2,17 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 246

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,60 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,21-3,32(m, 4H), 3,20 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,16 (s ancho, 2H), 1,90-1,98 (m, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 247

25 2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 40C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,63-3,70 (m, 6H), 2,96 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 248

35 N-[(4-[[[(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 191A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,85-3,89 (m, 4H), 3,61-3,63 (m, 2H), 3,66-3,69 (m, 4H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,96 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,14-2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 249

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[[[(3S,4R)-3-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 249A

50 Una mezcla de (3S,4R)-1-bencil-3-hidroxipiperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,42 g) e hidróxido de paladio sobre carbono (0,095 g) en etanol (15 mL) se hidrogenó con un balón de H_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. El sólido se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 249B

(3R,4S)-3-hidroxi-1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de tiazol-4-carbaldehído por 4'-clorobifenil-2-carbaldehído y el Ejemplo 249A por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 249C

(3R,4S)-4-amino-1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 249B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

5 Ejemplo 249D

4-((3S,4R)-3-hidroxi-1-(tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 249C por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 249E

15 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-((3S,4R)-3-hidroxi-1-(1,3-tiazol-4-ilmetil)piperidin-4-il)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 249D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 9,07-9,09 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,19-7,32 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 6,62-6,64 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,01 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,12-2,16 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 250

25 2-(2-clorofenoxi)-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]benzamida

Ejemplo 250A

30 4-((4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol por (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

35 Ejemplo 250B

2-(2-clorofenoxi)-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]benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 250A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,95 (dd, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,24 (t, 1H), 3,54-3,65 (m, 6H), 3,42 (d, 2H), 3,21 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,26-2,34 (m, 4H), 2,17-2,19 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

45 Ejemplo 251

50 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)fenil]sulfonil]benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de tetrahydro-2H-piran-4-amina por 2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol en el Ejemplo 240B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,03 (m ancho, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (m ancho, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,91 (m ancho, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 252

60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-(morfolino-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 252A

4-(morfolinoamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de morfolin-4-amina por 4-(1-isopropilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 252B

5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]-N-[[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 252A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 12,38 (s, 1H), 9,26 - 9,30 (m, 2H), 8,48 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 - 7,50 (m, 2H), 7,41 - 7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,54 - 6,58 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,89 (d, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (t, 2H), 2,07 - 2,13 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15 Ejemplo 253

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(morfolin-4-ilamino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 252A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,26 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 3H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,23 - 2,28 (m, 4H), 2,00 (s, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,97 (s, 6H).

25 Ejemplo 254

2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

30 Ejemplo 254A

3-nitro-4-[[3-(3-oxo-piperazin-1-il)-propilamino]-bencenosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-(3-aminopropil)-piperazin-2-ona por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 140A.

Ejemplo 254B

40 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 5B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 254A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,85 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18-7,03 (m, 4H), 7,00 (td, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 3,46 (q, 2H), 3,22-3,11 (m, 6H), 2,97 (s, 2H), 2,79 (s ancho, 2H), 2,59 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,31-2,12 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,46 (q, 2H), 0,94 (s, 6H).

50 Ejemplo 255

2-(6-aminopiridin-3-il)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil]benzamida

55 Ejemplo 255A

2-(6-aminopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

60 Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (1,039 g), CsF (1,956 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,301 g), y 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,0 g) en 50 mL de dimetoxietano-metanol (1:1) se calentó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 25-80% acetato de etilo en hexanos.

Ejemplo 255B

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 255A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

5 Ejemplo 255C

2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-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 mediante la sustitución del Ejemplo 255B por el Ejemplo 219B en el Ejemplo 219C.

Ejemplo 255D

15 ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 255C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

20 Ejemplo 255E

5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 255D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G respectivamente en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 255F

30 2-(6-aminopiridin-3-il)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-([1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 255E por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

35 RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 0,96 (s, 6H) 1,42 (t, 2H) 1,61 - 1,75 (m, 2H) 1,92 - 2,05 (m, 6H) 2,21 (s, 5H) 2,28 - 2,42 (m, 3H) 2,80 - 3,57 (m, 14H) 3,95 - 4,00 (m, 2H) 6,31 (d, 1H) 6,68 (d, 1H) 6,82 (dd, 1H) 7,08 (d, 2H) 7,15 (s, 1H) 7,28 - 7,41 (m, 4H) 7,68 (d, 1H) 7,85 (dd, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,50 (d, 1H).

Ejemplo 256

40 4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 256A

45 4-(4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110D reemplazando el Ejemplo 34A por el Ejemplo 154B.

50 Ejemplo 256B

ácido 4-(4-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110E reemplazando el Ejemplo 110D por el Ejemplo 256A.

Ejemplo 256C

60 4-(4-{1-[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]etil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E por el Ejemplo 256B. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,29 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,27 - 7,40 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,60 - 6,68 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,08 (d, 1H),

3,84 (dd, 2H), 3,20 - 3,32 (m, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 4H), 1,75 - 2,12 (m, 5H), 1,58 - 1,65 (m, 2H), 1,31 - 1,41 (m, 2H), 1,20 - 1,29 (m, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

Ejemplo 257

5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[3-(3-oxopiperazin-1-il)propil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209G por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 254A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,23 (s ancho, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,06 (dd, 1H), 3,43 (q, 2H), 3,20-3,08 (m, 6H), 2,97 (s ancho, 2H), 2,76 (s ancho, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,27-2,12 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 258

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[3(S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 258A

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanamina por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 258B

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

30 La mezcla racémica del Ejemplo 258A se resolvió mediante SFC quiral en una columna AD (21 mm de d.i.x 250 mm de longitud) utilizando un gradiente de dietilamina al 0,1% al 10-30% metanol en CO_2 a lo largo de 15 minutos (temperatura del horno: 40°C; velocidad de flujo: 40 mL/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 258C

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

40 La mezcla racémica del Ejemplo 258A se resolvió mediante SFC quiral en una columna AD (21mm de d.i.x 250 mm de longitud) utilizando un gradiente de dietilamina al 0,1% al 10-30% metanol en CO_2 a lo largo de 15 minutos (temperatura del horno: 40°C; velocidad de flujo: 40 mL/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 258D

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[3(S)-tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil] amino }fenil)sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 258B, respectivamente. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,22 (s, 2H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,14 - 3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,08 - 2,25 (m, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,23 - 1,40 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 259

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[3(R)-tetrahydro-2H-piran-3-ilmetil]amino}fenil)sulfonil]benzamida

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 258C, respectivamente. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,22 (s, 2H), 8,50 - 8,65 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,68 - 3,74 (m, 1H), 3,14 - 3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,08 - 2,25 (m, 6H), 1,78 - 1,97 (m, 4H), 1,55 - 1,66 (m, 1H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,23 - 1,40 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 260

5-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)amino]carbonil)fenoxi)-3,4-dihidro isoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Ejemplo 260A

5

5-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ol, ácido clorhídrico (1,0 g), dicarbonato de di-terc-butilo (1,27 g) y NaOH acuoso 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 acuoso al 5%. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

10

Ejemplo 260B

15

5-(2-(etoxicarbonil)-5-fluorofenoxi)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 260A por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

20

Ejemplo 260C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 260B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 260D

ácido 2-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

30

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 260C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 260E

35

anhídrido 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-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfónico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 260D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN ¹H (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,97 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,53 (t, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,16-2,30 (m, 6H), 1,63 (d, 2H), 1,43 (s, 9 H), 0,94 (s, 6H).

40

Ejemplo 261

45

2-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il)amino]fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 261A

50

éster metílico de ácido 4-fluoro-2-(6-nitro-piridin-3-iloxi)-benzoico

El 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (3,00 g), 5-cloro-2-nitropiridina (3,08 g), y carbonato de potasio (4,87 g) se añadieron a dimetilsulfóxido (50 mL), se calentaron a 110°C durante una hora, se enfriaron, se añadieron a agua, y se extrajeron con éter etílico. El éter se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos aumentando a acetato de etilo al 20% en hexanos y aumentando de nuevo a acetato de etilo al 30% en hexanos.

55

Ejemplo 261B

60

éster metílico de ácido 2-(6-Amino-piridin-3-iloxi)-4-fluoro-benzoico

El Ejemplo 261A (1015 mg), ciclohexeno (3,52 mL, 2853 mg), y paladio sobre carbono al 10% (100 mg) se

añadieron a etanol (12 mL) y acetato de etilo (4 mL) y se calentó a 75°C durante tres horas. La solución se enfrió y se filtró a vacío sobre tierra de diatomeas. El disolvente se separó a vacío.

Ejemplo 261C

5 éster metílico de ácido 2-(6-amino-piridin-3-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 261B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

10 Ejemplo 261D

ácido 2-(6-Amino-piridin-3-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 261C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 261E

20 2-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-4-{4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)sulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 261D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,53 (s ancho, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,66 (s ancho, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,10 (s ancho, 1H), 5,81 (m, 2H), 3,94 (d, 2H), 3,03 (s ancho, 6H), 2,73 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 8H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,97 (s ancho, 2H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,58-1,47 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 262

30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 262A

35 5,5-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4,4-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona por 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona en el Ejemplo 3B.

40 Ejemplo 262B

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

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 262A por el Ejemplo 3B en el Ejemplo 3C.

Ejemplo 262C

50 (2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 262B por el Ejemplo 3C en el Ejemplo 3D.

Ejemplo 262D

55 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53F reemplazando el Ejemplo 53E por el Ejemplo 262C.

60 Ejemplo 262E

4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1A reemplazando 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído

por el Ejemplo 262D.

Ejemplo 262F

5 1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110C reemplazando el Ejemplo 110B por el Ejemplo 262E.

10 Ejemplo 262G

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110D reemplazando el Ejemplo 34A y el Ejemplo 110C por el Ejemplo 154B y el Ejemplo 262F, respectivamente.

Ejemplo 262H

20 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110E reemplazando el Ejemplo 110D por el Ejemplo 262G.

Ejemplo 262I

25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E por el Ejemplo 262H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,84 - 1,96 (m, 3H), 1,57 - 1,65 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 - 1,31 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

35 Ejemplo 263

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

40 Ejemplo 263A

4-(2-metoxietilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-metoxietanamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 263B

50 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 263A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,28 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 264

60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 264A

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 solución se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A esta solución 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 MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 20%-60% en hexanos.

Ejemplo 264B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 264A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33-7,35 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,80 (s ancho, 2H), 2,03-2,20 (m, 6H), 1,63-1,65 (m, 2H), 1,33-1,40 (m, 4 H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 265

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

Ejemplo 265A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 5-indolol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 265B

2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

Se añadió en porciones *N*-cloro-succinimida (160 mg) a una solución del Ejemplo 265A (300 mg) en tolueno (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente dos horas. La mezcla se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 265C

2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 265B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 265D

ácido 2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 265C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 265E

2-(3-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 265D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 11,30 (s ancho, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,28 (dd, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 266

2-[(3-cloro-1H-indol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-

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

Ejemplo 266A

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-indolol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 266B

10

2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266A por el Ejemplo 265A en el Ejemplo 265B.

15

Ejemplo 266C

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

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 266D

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

25

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 266E

30 2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenil)sulfonil)benzamidá

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,56 (s, 1H), 11,00 (s ancho, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,02 (s ancho, 4H), 2,73 (s ancho, 2H), 2,20-2,10 (m, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

35

Ejemplo 267

40

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil]-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)oxi]benzamidá

Una solución del Ejemplo 265E (38 mg) en etanol (5 mL) y HCl acuoso 1 N (5 mL) se agitó a 85°C durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de agua-acetonitrilo con acetato de amonio como tampón para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,30 (s ancho, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,27 (t, 2H), 3,10 (s ancho, 4H), 2,77 (s ancho, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

45

50

Ejemplo 268

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil]-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamidá

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266E por el Ejemplo 265E en el Ejemplo 267. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,50 (s ancho, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,19 (s ancho, 4H), 2,82 (s ancho, 2H), 2,28 (s ancho, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

Ejemplo 269

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-4-il)oxi]-N-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 209G por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 263A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,22 (s ancho, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,06 (t, 1H), 3,63-3,51 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (s ancho, 4H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,31-2,12 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

10 Ejemplo 270

5-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonyl]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

15 Ejemplo 270A

2-(6-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

20 El Ejemplo 261C (1080 mg) se disolvió en acetonitrilo (12 mL) y se añadieron 4-dimetilaminopiridina (47 mg) y dicarbonato de di-terc-butilo (462 mg). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas, el volumen de disolvente se redujo, y la sustancia se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexanos.

25 Ejemplo 270B

ácido 2-(6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 270A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 270C

35 5-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonyl]amino] carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 270B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,13 (s ancho, 4H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,29-2,13 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (t, 2H), 1,34-1,20 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 271

45 4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonyl]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 271A

50 éster metílico de ácido 2-(2-amino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo y 2-aminopiridin-4-ol por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A, excepto que aquí el calentamiento fue a 130°C.

55 Ejemplo 271B

éster metílico de ácido 2-(2-Amino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 271A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 271C

2-(2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)piridin-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-

il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 271B por el Ejemplo 261C en el Ejemplo 270A.

5 Ejemplo 271D

ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 271C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 271E

15 4-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil}sulfonil]amino]carbonil}fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 271D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,32 (s ancho, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,20-6,95 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,30 (s ancho, 1H), 3,99-3,90 (m, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,07 (s ancho, 4H), 2,76 (s ancho, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,30-2,14 (m, 8H), 2,13-2,03 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 3H), 1,90-1,65 (m, 6H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,31 (t, 9H), 0,94 (s, 6H).

25 Ejemplo 272

2-[(6-aminopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 270C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,64 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,90 (s ancho, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,07 (s ancho, 4H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,28-2,11 (m, 10H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

35 Ejemplo 273

2-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil}sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 271E por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,49 (s ancho, 1H), 8,16-8,06 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,96-3,89 (m, 3H), 3,81 (m, 1H), 3,00 (s ancho, 4H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,74 (s ancho, 2H), 2,29-2,11 (m, 8H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,90-1,46 (m, 8H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 274

50 2-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 274A

2-(5-bromopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

55 A una solución de 5-bromopiridin-3-ol (1,060 g) en 2-metiltetrahidrofurano (15 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (6,09 mL, 1,0M en tetrahidrofurano) gota a gota. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (1,049 g) en forma de una solución en 2-metiltetrahidrofurano (2 mL) y la reacción se calentó a 75°C. Se añadió a la reacción N,N-dimetilformamida (2 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (SF40-80) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 5% a 35%/hexanos proporcionó el producto.

60 Ejemplo 274B

2-(5-bromopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 274A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

5 Ejemplo 274C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 274B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

10 Ejemplo 274D

2-[(5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 274C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,99 - 11,42 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (t, 3H), 6,81 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,44 - 3,15 (m, 8H), 2,88 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,19 (s, 2H), 1,97 (d, 3H), 1,66 (d, 2H), 1,50 - 1,20 (m, 4H), 0,97 (d, 6H).

20 Ejemplo 275

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

25 Ejemplo 275A

2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F por el Ejemplo 242F.

35 Ejemplo 275B

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

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 275A.

Ejemplo 275C

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

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 275B y el Ejemplo 1G, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 11,19 (m, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,90 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,28 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

50 Ejemplo 276

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 242H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,27 (s, 1H), 11,12 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,93 (m, 4H), 1,61 (m, 3H), 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

60 Ejemplo 277

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 277A

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

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F por el Ejemplo 154C.

Ejemplo 277B

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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38H reemplazando el Ejemplo 38G por el Ejemplo 277A.

20 Ejemplo 277C

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 277B. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,30 (m, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,26 (m, 4H), 1,19 (s, 6H).

30 Ejemplo 278

5-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl]amino]carbonil]fenoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

35 Ejemplo 278A

2-(5-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)oxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

40 El Ejemplo 274B (0,135 g), carbamato de *terc*-butilo (0,028 g) y carbonato de cesio (0,106 g) se mezclaron en dioxano (2 mL). Se añadieron diacetoxipaladio (2,425 mg) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,012 g,) y la reacción se desgasificó con nitrógeno a continuación se selló y se calentó a 85°C. La reacción se agitó durante 16 horas, se enfrió, se cargó en gel de sílice (40 g) y se eluyó utilizando un gradiente de metanol de 0,5% a 7,5% /diclorometano para proporcionar el producto.

45 Ejemplo 278B

ácido 2-(5-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-3-il)oxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 278A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 278C

55 5-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl]amino]carbonil]fenoxi)piridin-3-il carbamato de terc-butilo

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 278B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,92 (dd, 3H), 6,65 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,02 (dd, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,70 (t, 2H), 1,56 - 1,36 (m, 13H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 279

2-[(5-aminopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

5 Al Ejemplo 278°C (0,050 g) en diclorometano (2 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,061 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 19 horas, la reacción se concentró a continuación se secó a alto vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (1 mL) y se neutralizó con N,N-diisopropiletilamina (0,028 mL). La solución se cargó en gel de sílice (GraceResolv 12 g) y el producto se eluyó utilizando un gradiente de metanol al 0,5%/diclorometano a metanol al 5%/diclorometano a lo largo de 30 minutos (Flujo = 30 mL/min) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 2H), 7,01 - 6,83 (m, 3H), 6,69 (t, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,34 - 3,20 (m, 2H), 3,14 (d, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,73 (d, 2H), 1,62 - 1,10 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

15 Ejemplo 280

4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 271D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,3 (s ancho, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,32-7,13 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,09 (s ancho, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,25-2,12 (m, 8H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,66-1,47 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,24 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25 Ejemplo 281

2-[(3-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 265D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,34 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,87-6,85 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,94 (dd, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,28 (dd, 2H), 3,02 (m, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 282

40 2-[(2-aminopiridin-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 280 por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,59 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,07 (s ancho, 4H), 2,76 (s ancho, 2H), 2,30-2,12 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,35-1,15 (m, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 283

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-hidroxipiridin-3-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 283A

55 2-(6-(benciloxi)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

60 A 6-(benciloxi)piridin-3-ol (1,10 g) en 2-metiltetrahidrofurano (20 mL) se le añadió t-butóxido de potasio (5,47 mL, 1,0M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (1,035 g) en 2-metiltetrahidrofurano (2 mL) y la reacción se calentó a 75°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice (SF40-80g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 5% al 20%/hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 283B

2-(6-(benciloxi)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 283A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

5 Ejemplo 283C

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 283B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

10

Ejemplo 283D

2-{{6-(benciloxi)piridin-3-il}oxi}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil})piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino}fenil}sulfonil)benzamida

15

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 283C por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 283E

20 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-hidroxipiridin-3-iloxi)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

A 2-(6-(benciloxi)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida (0,132 g) en diclorometano (1 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,33 mL) y la reacción se selló en un vial en nitrógeno y se calentó a 40°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (50 mL) y se lavó con carbonato de sodio (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,3% a 3%/diclorometano (Flujo = 36 mL/minuto) a lo largo de 30 minutos proporcionó el compuesto del título. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 12,51 - 11,38 (m, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,00 - 6,89 (m, 3H), 6,74 - 6,67 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,00 (d, 1H), 4,00 (d, 2H), 3,42 (dd, 2H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (d, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,55 - 1,33 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

25

Ejemplo 284

35

2-{{6-(benciloxi)piridin-3-il}oxi}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil})piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino}fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 283D. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,24 (d, 2H), 6,97 - 6,85 (m, 4H), 6,54 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 3,15 - 3,02 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,23 (dd, 6H), 1,95 (d, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,59 - 1,33 (m, 4H), 1,03 - 0,89 (m, 6H).

40

Ejemplo 285

45

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil})piperazin-1-il)-N-{{4-(1,4-dioxan-2-il)metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-{{6-fluoro-1H-indol-5-il}oxi}benzamida

Ejemplo 285A

50

4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

El (1,4-dioxan-2-il)metanol (380 mg) en tetrahydrofurano (30 mL) se trató con hidruro de sodio (60%, 245 mg) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de 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 helada (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.

55

60 Ejemplo 285

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil})piperazin-1-il)-N-{{4-(1,4-dioxan-2-il)metoxi}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-{{6-fluoro-1H-indol-5-il}oxi}benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 285A, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s, 2H), 8,38 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,20 - 4,29 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74 - 3,78 (m, 1H), 3,59 - 3,69 (m, 2H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,26 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 286

10 2-[(3-cloro-1H-indol-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,51 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07-7,03 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 6H), 2,71 (s ancho, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,32 (m, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 287

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 286 por el Ejemplo 265E en el Ejemplo 267. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,06 (d, 1H), 3,34 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,08 (s ancho, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,97 ((s ancho, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 288

30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

Ejemplo 288A

35 2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 3I por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 288B

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 288A por el Ejemplo 265E en el Ejemplo 267. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (br. d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,08 (d, 1H), 3,80 (s ancho, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 3,09 (s ancho, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,62 (s ancho, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,05 (m, 6H), 1,98 ((s ancho, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 289

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

Ejemplo 289A

60 2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 49C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 289B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)fenilsulfonil)-2-(2-oxoindolin-4-iloxi)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 289A por el Ejemplo 265E en el Ejemplo 267. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (s ancho, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (t, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,09 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,83 (s ancho, 1H), 3,34 (m, 7H), 3,23 (s, 2H), 3,12 (s ancho, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,30-2,00 (m, 8H), 1,98 ((s ancho, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 290

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 242H y el Ejemplo 285A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,63 (m, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 291

25 2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 291A

30 4-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 4A reemplazando 3-(N-morfolinil)-1-propilamina con C-[1,4] dioxan-2-il-metilamina.

Ejemplo 291B

2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 242H y el Ejemplo 291A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 292

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 291A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,46 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 293

60 Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 242H y el Ejemplo 205A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,23 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (d,

2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,60 (m, 5H), 3,02 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,57 (m, 6H), 2,03 (m, 12H), 1,39 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 294

5 Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 275B y el Ejemplo 205A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,59 (m, 6H), 3,31 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,54 (m, 3H), 2,03 (m, 5H), 1,39 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

15 Ejemplo 295

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 277B y el Ejemplo 205A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,17 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,20 (dd, 1H), 7,13 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (m, 3H), 2,12 (m, 12H), 1,39 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

25 Ejemplo 296

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

30 Ejemplo 296A

1,6-dioxaespiro[2,5]octano-2-carbonitrilo

35 Una mezcla de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10,0 g) y 2-cloroacetnitrilo (7,5 g) en terc-butanol (10 mL) se trató con terc-butóxido de potasio 1,0 N (100 mL) gota a gota 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 acuoso 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 $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron.

40 El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-40% en hexanos.

Ejemplo 296B

45 2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetnitrilo

El Ejemplo 296A (11,5 g) se disolvió en diclorometano (40 mL) en una botella de polipropileno. La botella se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió fluoruro de hidrógeno 70%-piridina (10,3 mL) lentamente. Se permitió que la solución 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 $NaHCO_3$ acuoso saturado. Se utilizó $NaHCO_3$ sólido adicional para neutralizar la solución 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 acuoso al 1%, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto deseado que se utilizó directamente en la siguiente reacción.

55 Ejemplo 296C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

60 El Ejemplo 296B (11,8 g) en 2-propanol (150 mL) y agua (37 mL) se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió borohidruro de sodio (4,2 g). La solución se agitó y se permitió 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 transparente se separó del sólido mediante decantación. Se utilizó acetato de etilo adicional para lavar el sólido, y se decantó. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel

de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-40%-hexanos.

Ejemplo 296D

5 4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El Ejemplo 296C (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con NaH al 60% (1,3 g). La solución se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente. A esta solución se le añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,8 g) en porciones. La reacción se agitó durante otras 2 horas. La mezcla 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 con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%-60% en hexanos.

Ejemplo 296E

15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 296D por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,13 (d ancho, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (d ancho, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,33 (d, 3H), 7,28 (d ancho, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,06 (s muy ancho, 4H), 2,82 (s ancho, 2H), 2,27 (s muy ancho, 4H), 2,15 (m ancho, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 297

25 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-((4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 277B por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 296D por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,16 (d ancho, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,30 (d ancho, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (s muy ancho, 4H), 2,84 (s ancho, 2H), 2,24 (s muy ancho, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 298

35 4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 277B por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 301B por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,21 (d ancho, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,07 (s muy ancho, 4H), 2,95 (s ancho, 2H), 2,31 (s muy ancho, 4H), 2,16 (s, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,63 (m ancho, 2H), 1,38 (ddd, 2H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 299

40 2-[[3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino)fenil]sulfonil)benzamida

Ejemplo 299A

55 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo

A una suspensión de hidrocloreuro de 3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol (5 g) en diclorometano (100 mL) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,19 g) seguido de una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,64 g) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 18 horas. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La sustancia bruta se purificó sobre gel de sílice con metanol al 1-5 % en cloruro de metileno.

Ejemplo 299B

60 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 299A por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 299C

5 2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-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 mediante la sustitución del Ejemplo 299B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

10 Ejemplo 299D

ácido 2-(3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-1*H*-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 299C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 299E

20 2-(5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 299D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 299F

25 2-[3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-5-il]oxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)benzamida

30 Una solución del Ejemplo 299E (146,6 mg) en diclorometano (10 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota 2,2,2-ácido trifluoroacético (5 mL) a lo largo de 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos en nitrógeno, el baño de hielo se separó y se permitió que la reacción llegara a temperatura ambiente. La reacción se agitó 1,5 horas y a continuación se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía de fase inversa con tampón de acetato de amonio en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,86 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 8,06 (s ancho, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,22 (m, 3H), 2,82 - 3,00 (m, 8H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,60 (d, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 300

40 2-[[3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-5-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 300A

45 2-(5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)amino)-3-nitrofenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-1*H*-indol-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 299D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 300B

55 2-[[3-(2-aminoetil)-1*H*-indol-5-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 300A por el Ejemplo 299E en el Ejemplo 299F. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,88 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,61 (s ancho, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,71 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,14 (dm, 1H), 3,02 - 2,80 (m, 12H), 2,71 (s, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 9H), 1,95 (s, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 301

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 301A

5 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 solución se le añadió Ejemplo 305A (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
10 MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó con 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 301B

15 Una mezcla del Ejemplo 301A (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 MgSO₄, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con
20 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) al 20%-60% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 301C

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-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 301B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,32-7,34 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,28
30 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 2,92-3,06 (m, 4H), 2,35-2,38 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 5H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 4 H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 302

35 2-[(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 302A

40 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol (0,977 g) en 2-metiltetrahidrofurano (12 mL) se le añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (1,0M en tetrahidrofurano, 7,28 mL). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (1,710 g) en forma de una solución en 2-metiltetrahidrofurano (2
45 mL) seguido de N,N-dimetilformamida (2 mL) a continuación la reacción se calentó a 75°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante la noche la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (GraceResolv 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 2% a 15%/hexanos proporcionó el
50 compuesto del título.

Ejemplo 302B

2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

55 El 2-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo (0,875 g), carbamato de *terc*-butilo (0,410 g), carbonato de cesio (1,427 g), diacetoxipaladio (0,033 g) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,169 g) se añadieron a dioxano (10 mL). La reacción se desgasificó con nitrógeno y a continuación se selló. La reacción se calentó a continuación a 85°C. Después de agitar durante 16 horas la reacción se enfrió, se diluyó con agua (25 mL) y el producto se extrajo en diclorometano (2 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró,
60 y se concentró. La cromatografía sobre sílice (GraceResolv 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 5% a 25% /hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 302C

2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

5 El 2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo (0,170 g) y piperazina (0,154 g) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2 mL) y se calentaron a 85°C. Después de 1 hora, la reacción se enfrió, se vertió en diclorometano (75 mL), y se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 302D

10 2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 302C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y el Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 302E

20 ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 302D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 302F

25 5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenoxi)-3-fluoropiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 302E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

30 Ejemplo 302G

2-(6-amino-5-fluoropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

35 Al Ejemplo 302F (0,115 g) en diclorometano (2 mL) se le añadió TFA (0,276 mL). Después de agitar durante 3 horas la reacción se concentró, se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol de 0,5% a 3%/diclorometano proporcionó el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (s, 1H), 8,88 (d, J= 2,2, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (dd, 3H), 6,54 (dd, 1H), 5,98 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,55 - 1,34 (m, 4H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 303

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 303A

50 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo en el Ejemplo 305A.

55 Ejemplo 303B

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 303A por el Ejemplo 305A y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol for (1,3-dioxan-4-il)metanol en el Ejemplo 305B.

Ejemplo 303C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-

ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 303B por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (d ancho, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,06 (s muy ancho, 4H), 2,86 (s ancho, 2H), 2,30 (s muy ancho, 4H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (m ancho, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,63 (d ancho, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,33 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 304

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 304A

éster metílico de ácido 4-fluoro-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo y 5-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A, excepto que aquí el calentamiento fue a 130°C.

Ejemplo 304B

éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 304A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 304C

ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 304B por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 304D

Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 304C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 205A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,37 (s ancho, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,93-7,84 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12-7,02 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,62 (s ancho, 4H), 3,13 (s ancho, 4H), 2,95-2,69 (m, 6H), 2,68-2,35 (m, 4H), 2,32-3,03 (m, 10H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,42 (m, 6H), 0,94 (t, 6H)

Ejemplo 305

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 305A

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 solución se le añadió NH_3 7N en metanol (80 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se separó 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 residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto.

Ejemplo 305B

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

El (1,4-dioxan-2-il)metanol (211 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con hidruro de sodio al 60% (125 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A esta solución se le añadió Ejemplo 305A (211 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se vertió en agua, se neutralizó con HC 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 para proporcionar el producto.

Ejemplo 305C

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

Una mezcla del Ejemplo 305B (100 mg), dicianocinc (20 mg), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (40 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 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, ésta se vertió en agua 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 con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2%-5%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 305D

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonyl}-2-{{6-fluoro-1H-indol-5-il}oxil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 305C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,09 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 306

N-{{5-bromo-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il}sulfonyl}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-{{6-fluoro-1H-indol-5-il}oxil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 305B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,19 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 307

Trans-N-{{5-bromo-6-{{4-morfolin-4-ilciclohexil}amino}piridin-3-il}sulfonyl}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-{{6-fluoro-1H-indol-5-il}oxil}benzamida

Ejemplo 307A

Trans-5-bromo-6-((1r,4r)-4-morfolinociclohexilamino)piridin-3-sulfonamida

Una mezcla del Ejemplo 305A (1,0 g), trans 4-morfolinociclohexanamina (0,95 g) y trietilamina (3,08 mL) en dioxano anhidro (20 mL) se calentó a 110°C durante la noche. El disolvente orgánico se separó a vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 2%-8%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 307B

Trans-N-{{5-bromo-6-{{4-morfolin-4-ilciclohexil}amino}piridin-3-il}sulfonyl}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}piperazin-1-il)-2-{{6-fluoro-1H-indol-5-il}oxil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 307A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,20 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,27 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,70 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,92 (d, 6H), 1,37 (m, 6H),

0,92 (s, 6H).

Ejemplo 308

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 308A

10 5-bromo-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 296C por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 301A.

15 Ejemplo 308B

5-ciano-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 308A por el Ejemplo 301A en el Ejemplo 301B.

Ejemplo 308C

25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 308B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,75-3,80 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,15-2,60 (m, 4H), 1,80-21,83 (m, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,93(s, 6H).

Ejemplo 309

35 2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 309A

40 2-(3-cloro-5-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

45 El 1-bromo-3-cloro-5-nitrobenzoceno (0,51 g), bis(pinacolato)diboro (0,60 g), acetato de potasio (0,63 g), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,09 g) se combinaron con dimetilformamida (5,3 mL), se purgaron con nitrógeno, se calentaron a 60°C durante la noche, se diluyeron con acetato de etilo, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo 5-10% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

Ejemplo 309B

50 3-cloro-5-nitrofenol

55 El Ejemplo 309A (0,5 g) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con una solución acuosa 4N de hidróxido de sodio (2,65 mL), se calentó a 50°C durante 4 horas, se enfrió a 0°C, se trató gota a gota con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,65 mL), se agitó durante la noche mientras se templaba a temperatura ambiente y a continuación se sofocó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y la porción orgánica se apartó. La capa acuosa se aciduló a pH 4 con una solución acuosa 2N de HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Estos extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-10% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

Ejemplo 309C

2-(3-cloro-5-nitrofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,4-difluorobenzoato de metilo por 2,4-difluorobenzoato de etilo y el Ejemplo 309B por 2-metil-5-indolol en el Ejemplo 3A.

Ejemplo 309D

5

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El Ejemplo 309C (0,31 g) en una mezcla 1:1 de metanol y tetrahidrofurano (9,5 mL) se trató con dihidrato de cloruro de estaño(II) (1,06 g), se calentó a 65°C durante 4 horas y se filtró a través de un lecho de celite enjuagando con acetato de etilo. El producto filtrado 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 10-20% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

10

Ejemplo 309E

15

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperazina por el Ejemplo 3F y el Ejemplo 309D por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

20

Ejemplo 309F

1-cloro-4-(2-(clorometil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)benceno

El Ejemplo 3D (0,251 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C se trató sucesivamente con N,N-diisopropiletilamina (0,524 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,086 mL) y a continuación se agitó durante 1,5 horas. Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,524 mL) y cloruro de metanosulfonilo (0,086 mL) adicionales y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto concentrado se suspendió en una mezcla 1:1 de éter dietílico y diclorometano y el Ejemplo 3D que no había reaccionado se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró. La mezcla se removió con éter dietílico y el líquido se decantó tres veces. La mezcla de éter dietílico decantada se concentró y se secó a vacío para proporcionar el producto.

30

Ejemplo 309G

35

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 309F (0,109 g) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se trató con el Ejemplo 309E (0,15 g) y carbonato de cesio (0,264 g), se agitó a temperatura ambiente a lo largo de dos noches, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetona de 0 a 5% en diclorometano como eluyente para proporcionar el producto.

40

Ejemplo 309H

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 309G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 309I

50

2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 309H por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,42 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,22 (t, 1H), 5,92 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (dd, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

55

Ejemplo 310

60

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-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 310A

5-bromo-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-morfolinoetanol por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 301A.

Ejemplo 310B

- 10 5-ciano-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 310A por el Ejemplo 301A en el Ejemplo 301B.

- 15 Ejemplo 310C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

- 20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 310B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,33-7,36 (m, 3H), 7,28 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,25-3,61 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,93 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,40 (d, 2H), 0,93(s, 6H).

25

Ejemplo 311

Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

30

Ejemplo 311A

Trans-4-(4-aminociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 35 A una solución de 4-hidroxyciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (0,250 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (0,186 g). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,256 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (1 mL). La reacción se calentó a 60°C durante 1,5 horas, se enfrió y se vertió en una mezcla de diclorometano (100 mL) y agua (25 mL). La capa acuosa se ajustó a pH ~4 con HCl acuoso 1N y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice (GraceResolv 40 g) y se eluyó utilizando un gradiente de 0,5% a 7,5% metanol/diclorometano a lo largo de 30 minutos. Este sólido se trató inmediatamente con HCl (4,0M en dioxano, 5 mL) a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

40

Ejemplo 311B

45

Trans-4-(4-morfolinociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 50 Al Ejemplo 311A (0,220 g) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,177 g) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se le añadió trietilamina (0,338 mL) y la reacción se calentó a 70°C durante 5 horas. La reacción se enfrió y el precipitado resultante se separó mediante filtración. La reacción se concentró y se cargó en gel de sílice y se eluyó utilizando un gradiente de metanol de 0,5% a 7,5% /diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 311C

- 55 Trans-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-morfolinociclohexiloxi)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

- 60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 311B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 - 11,09 (m, 1H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 8,03 - 7,88 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, 4H), 7,21 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 1H), 6,66 - 6,51 (m, 1H), 6,43 - 6,31 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,62 - 4,49 (m, 1H), 3,62 (s, 4H), 2,98 (s, 4H), 2,68 (d, 7H), 2,19 (s, 8H), 1,95 (s, 4H), 1,38 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 312

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 312A

5

5-bromo-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 49B por trans 4-morfolinociclohexanamina en el Ejemplo 307A.

10

Ejemplo 312B

N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

15

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 312A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,16 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,96 (m, 4H), 2,72 (m, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,93 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

20

Ejemplo 313

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

25

Ejemplo 313A

2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

30

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 296D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

35

Ejemplo 313B

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-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

40

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 313A por el Ejemplo 265E en el Ejemplo 267. RMN H^1 (500MHz, cloruro de metileno- d_2) δ 8,44 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,19 (d, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,14 (s ancho, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,30-2,10 (m, 6H), 1,99 ((s ancho, 2H), 1,95-1,87 (m, 4H), 1,55 (m, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

45

Ejemplo 314

Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

50

Ejemplo 314A

oxepan-4-ona

55

El tetrahydro-2H-piran-4-ona (5 g) se colocó en metanol (30 mL) en presencia de óxido de bario (0,85 g). Se añadió lentamente nitrosometiluretano (6,6 g) a la mezcla de reacción. Durante la adición, se añadió en pequeñas porciones óxido de bario (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se filtró. El metanol se evaporó, a continuación se añadió éter dietílico al residuo, y se formó un precipitado. La mezcla se filtró y el éter dietílico se evaporó para proporcionar el producto.

60

Ejemplo 314B

(Z)-5-cloro-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-carbaldehído

Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (3,45 mL) a una solución enfriada (0°C) del Ejemplo 314A (4,2 g) en N,N-dimetilformamida (12 mL) y diclorometano (30 mL). La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche antes de diluirla con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con acetato de sodio acuoso, 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 314C

(Z)-5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-carbaldehído

A una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (6,10 g), el Ejemplo 314B (5,2 g), acetato de paladio(II) (146 mg, 0,65mmol), K₂CO₃ (13,5 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10,5 g) se le añadió agua (200 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 mL) y se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo de 5 a 20% en hexano para proporcionar el producto puro.

Ejemplo 314D

(Z)-2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 38F y el Ejemplo 38E por el Ejemplo 242F y el Ejemplo 314C.

Ejemplo 314E

ácido (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 38G reemplazando el Ejemplo 34B por el Ejemplo 314D.

Ejemplo 314F

Trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de trans 4-morfolinociclohexanamina por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina y el Ejemplo 131C por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 314G

Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 314E y el Ejemplo 314F, respectivamente. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,38 (m, 3H), 7,13 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,72 (m, 3H), 6,45 (d, 1H), 3,86 (m, 12H), 3,36 (m, 3H), 3,02 (m, 6H), 2,74 (d, 8H), 2,18 (m, 4H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 315

Trans-2-[(6-cloro-1H-indol-5-il)oxi]-4-(4-[[5-(4-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidrooxepin-4-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 314E y el Ejemplo 205A, respectivamente. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (d, 1H), 3,61 (m, 10H), 2,98 (m, 12H), 2,28 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,36 (m, 2H).

Ejemplo 316

4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 277B y el Ejemplo 184A, respectivamente. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,18 (s, 1H),

9,16 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,95 (m, 9H), 2,81 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 317

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-([4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 317A

10 4-morfolinobut-2-in-1-ol

A una solución 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 solución se agitó a 85°C durante 3 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.

Ejemplo 317B

20 4-(4-morfolinobut-2-iniloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 317A por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 264A.

Ejemplo 317C

25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-([4-([4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 317B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN ^1H (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,82 (s, 4H), 2,37-2,39 (m, 4H), 2,26 (s, 4H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

35 Ejemplo 318

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

40 Ejemplo 318A

4-fluoro-2-(6-nitropiridin-3-iloxi)benzoato de metilo

45 A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (23,5 g) y 2-nitro-5-cloropiridina (21,9 g) en N,N-dimetilformamida (120 mL) se le añadió carbonato de cesio (45 g). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (800 mL) y se lavó con agua (3x) y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 y filtrar, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 2% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título.

50 Ejemplo 318B

2-(6-aminopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

55 El Ejemplo 318A (12,995 g) y metanol (150 mL) se añadieron a Ra-Ni, humedecido con agua, A-7000 (6,50 g) en una botella de presión de 250 mL y se agitó durante 2 horas a 2,07 bares y temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 318C

60 Metilo 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de

El Ejemplo 318B (3,0 g) y 1-cloropirrolidin-2,5-diona (1,680 g) se agitaron en N,N-dimetilformamida (30 mL) a temperatura ambiente en nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (75 mL), salmuera (75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía

sobre sílice (GraceResolv 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 5% a 35%/hexanos a lo largo de 40 minutos (Flujo = 40 mL/min) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 318D

5 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318C por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

10 Ejemplo 318E

ácido 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 318F

20 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,86 (s, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,52 (t, 1H), 8,17 (dd, 1H), 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 3H), 6,54 (dd, 1H), 5,97 (d, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,01 (d, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,50 - 1,34 (m, 5H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 319

30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 319A

35 4-(1-Metanosulfonil-piperidin-4-ilamino)-3-nitro-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 140A.

40 Ejemplo 319B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 319A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s ancho, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,10 (d, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,56 (dt, 2H), 3,09 (s ancho, 4H), 2,96 (dd, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,25-2,08 (m, 6H), 2,02 (dd, 2H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

50 Ejemplo 320

Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

55 Ejemplo 320A

Trans-2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 205A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 320B

Trans-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 320A por el Ejemplo 265E en el Ejemplo 267. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,44 (m, 2H), 6,12 (d, 1H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,16 (s ancho, 4H), 2,79 (m, 6H), 2,25 (m, 3H), 2,18 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,55-1,40 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

10 Ejemplo 321

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

15 Ejemplo 321A

2-(3-cloro-1H-indol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(2-metoxietilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 266D por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 263A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 321B

25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-[(2-metoxietil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-il)oxi]benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 321A por el Ejemplo 265E en el Ejemplo 267. RMN H^1 (500MHz, cloruro de metileno- d_2) δ 9,80 (s ancho, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,00(dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,96 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,16 (d, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,13 (s ancho, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 6H), 1,99 (s ancho, 2H), 1,43 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

35 Ejemplo 322

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-etinil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

40 Ejemplo 322A

6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-((triosopropilsilil)etinil)piridin-3-sulfonamida

45 El Ejemplo 301B (0,176 g), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,176 g), yoduro de cobre(I) (0,010 g), N,N-dimetilacetamida (2,5 mL) y trietilamina (0,105 mL) se combinaron, se purgaron con nitrógeno y se agitaron durante 2 minutos. Se añadió (triosopropil)acetileno (0,135 mL) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno de nuevo, se calentó a 60°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 10-30% en hexanos como eluyente para proporcionar el producto.

50 Ejemplo 322B

5-etinil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

55 El Ejemplo 322A (0,205 g) en tetrahydrofurano (3 mL) a temperatura ambiente se trató con fluoruro tetrabutilamonio (1 M en tetrahydrofurano) (0,906 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (1 M en tetrahydrofurano) (1,8 mL) y la mezcla se calentó a 40°C durante 45 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio sólido (0,253 g) y 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 producto.

60 Ejemplo 322C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-etinil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 322B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,36 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 323

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 277B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 322B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,39 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,10 (m, 2H), 6,68 (dd, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 3,29 (td, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,09 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,63 (dd, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).

Ejemplo 324

Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 205A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,45 - 10,43 (m, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,16 (d, 3H), 3,70 (s, 5H), 3,11 (s, 4H), 2,77 (s, 6H), 2,10 (d, 12H), 1,43 (d, 6H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 325

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]oxi}piridin-3-il)sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 325A

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. Al día siguiente se añadió metanol (40 mL) y la reacción se enfrió a 0°. A continuación se añadió NaBH₄ (3,8 g) en porciones a lo largo de una hora. Después de dos horas se añadió NaOH acuoso 1 N, seguido de la adición de acetato de etilo. Después de la filtración a través de celite las 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 que tenía NH₃ 7N al 5-10% en metanol.

Ejemplo 325B

5-cloro-6-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 303A por el Ejemplo 305A y el Ejemplo 325A por (1,3-dioxan-4-il)metanol en el Ejemplo 305B.

Ejemplo 325C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]oxi}piridin-3-il)sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 325B por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,30 (m, 5H), 2,96 (m ancho, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,19 (m ancho, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,78 (m ancho, 4H), 1,47 (m ancho, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 326

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 326A

5

5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 303A por el Ejemplo 305A y el Ejemplo 296C por (1,3-dioxan-4-il)metanol en el Ejemplo 305B.

10

Ejemplo 326B

N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

15

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 326A por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,18 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,23 (d ancho, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,06 (s muy ancho, 4H), 2,82 (s ancho, 2H), 2,27 (s muy ancho, 4H), 2,15 (m ancho, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

20

Ejemplo 327

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 65A, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,98 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,43 (m, 5H).

30

Ejemplo 328

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

35

Ejemplo 328A

(4-etilmorfolin-3-il)metanol

40

El morfolin-3-ilmetanol (500 mg) y yodoetano (666 mg) en N,N-dimetilformamida se trataron con K_2CO_3 (1,1 g) durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

45

Ejemplo 328B

4-((4-etilmorfolin-3-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 285A reemplazando (1,4-dioxan-2-il)metanol por el Ejemplo 328A.

Ejemplo 328C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 154E y el Ejemplo 328B, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,52 (t, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,64 - 3,74 (m, 1H), 3,49 - 3,61 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,78 (s, 4H), 2,52 - 2,60 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

60

Ejemplo 329

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-
 5 {{{(3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il}piperidin-3-il}amino}fenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 329A

(S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 329B

15

(S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-amina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 329A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 329C

20

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-
 {{{(3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il}piperidin-3-il} amino }fenil)sulfonil]benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 329B por 2-amino-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol en el Ejemplo 240B. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,92 (s ancho, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (s ancho, 1H), 7,10 (s ancho, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,40 (s ancho, 1H), 6,08 (m, 1H), 3,98 (s ancho, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 330

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-
 35 fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 296D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 7,91 (t, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,29 - 7,11 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 6,62 - 6,47 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,19 (d, 2H), 3,81 (dt, 4H), 3,13 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 2,07 - 1,78 (m, 6H), 1,44 (s, 2H), 0,97 (d, 6H).

40

Ejemplo 331

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)amino]-3-
 45 nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 331A

3-nitro-4-(dioxidotiormofolinoamino)bencenosulfonamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-aminotiormofolin-1,1-dioxido por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 331B

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 331A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 3,46 (m, 4H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, J=6,15Hz, 2H), 0,92 (s, 6H).

60

Ejemplo 332

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 332A

5 3-nitro-4-((tetrahidrofurano-3-il)metilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-aminometil-tetrahidrofurano por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

10 Ejemplo 332B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 332A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,30 (s ancho, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,80 (q, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,63 (q, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (s ancho, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 5H), 2,00-1,90 (m, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 333

25 Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 333A

30 trans-4-morfolinociclohexanol

El trans-4-aminociclohexanol (0,5 g), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,07 g) y trietilamina (2,42 mL) se disolvieron en acetonitrilo anhidro (20 mL). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. El disolvente orgánico se separó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 7-10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 333B

Trans-5-bromo-6-(4-morfolinociclohexiloxi)piridin-3-sulfonamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 333A por (1,4-dioxan-2-il)metanol en el Ejemplo 305B.

Ejemplo 333C

45 Trans-N-({5-bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 333B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,60 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 2,99 (m, 4H), 2,74 (m, 7H), 2,23 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,41 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 334

55 Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(d ciclopropilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 334A

60 (*trans*)-4-(d ciclopropilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

Una suspensión de (*trans*)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1 g), tamices moleculares 3A (1 g), ácido acético (2,67 mL), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (3,74 mL) y cianoborohidruro de sodio (0,880 g) en metanol seco (10 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, la solución resultante

se alcalinizó con NaOH acuoso (6 M) a pH 14, y se extrajo con éter. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 80 g, acetona al 30 - 100%/hexanos) para proporcionar el producto.

5 Ejemplo 334B

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (trans)-N¹,N¹-d ciclopropilciclohexano-1,4-diamina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 334A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

10 Ejemplo 334C

Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(d ciclopropilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

15 Una suspensión del Ejemplo 240A (0,14 g), el Ejemplo 334B (0,110 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,303 mL) en dioxano (3 mL) se agitó durante 3 días a 100°C. La mezcla se concentró y se purificó mediante RP HPLC (C8, CH₃CN al 30% - 100%/agua/TFA al 0,1%). RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,38 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 3H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,01 - 7,08 (m, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,45 (ddd, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,72 - 2,79 (m, 3H), 2,24 (t, 2H), 2,10 (d, 6H), 2,00 - 2,06 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,67 (qd, 2H), 1,34 - 1,40 (m, 2H), 1,20 - 1,29 (m, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,48 (d, 8H).

Ejemplo 335

25 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 335A

30 (*trans*)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

35 Ejemplo 335B

bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (trans)-N¹-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexano-1,4-diamina

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 335A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 335C

45 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 335B por el Ejemplo 334B en el Ejemplo 334C. RMN H¹ (500 MHz, piridina-d₅) δ 12,35 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,46 - 7,49 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,01 - 3,07 (m, 4H), 2,91 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,21 - 2,26 (m, 2H), 2,11 (d, 5H), 2,08 (d, 3H), 1,96 (s, 4H), 1,59 (s, 2H), 1,54 (d, 2H), 1,30 - 1,40 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 336

55 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-[[4-(4-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]ciclohexil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 336A

60 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,15 g) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (3,05 g) agitada durante 24 horas a temperatura ambiente en isopropóxido de titanio (IV) (16,20 mL), se le añadió metanol (5 mL) seguido de la adición cuidadosa de borohidruro de sodio (2,092 g). La mezcla de reacción se sofocó con una

solución de agua/NaOH, se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el producto. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa.

Ejemplo 336B

5

dihidrocloruro de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina

A una solución del Ejemplo 336A (3,92 g) en éter se le añadió HCl (25 mL, 2M en éter) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto sólido se separó mediante filtración, se secó y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Ejemplo 336C

15

Trans-4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

A una solución del Ejemplo 336B (1 g) y 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo (0,877 g) agitada durante 24 horas a temperatura ambiente en isopropóxido de titanio (IV) (2,410 mL), se le añadió metanol (2 mL) seguido de la adición cuidadosa de borohidruro de sodio (0,311 g). La mezcla de reacción se sofocó con agua, se extrajo con éter, se secó y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, acetona al 50% - 100%/hexanos) para proporcionar el producto.

20

Ejemplo 336D

25

tris(2,2,2-trifluoroacetato) de trans-4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexanamina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 336C por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 336E

30

Trans-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(3-nitro-4-([4-(4-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexil]amino)fenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 336D por el Ejemplo 334B en el Ejemplo 334C. RMN ^1H (500 MHz, piridina- d_5) δ 12,38 (s, 1H), 9,30 - 9,34 (m, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 3H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,96 (t, 1H), 6,69 - 6,74 (m, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 2H), 3,99 - 4,05 (m, 2H), 3,29 - 3,36 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,62 (s, 5H), 2,57 (s, 3H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,19 - 2,27 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,70 (s, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,56 (td, 2H), 1,35 - 1,43 (m, 4H), 1,29 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

35

40

Ejemplo 337

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(4-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

45

Ejemplo 337A

metanosulfonato de (4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metilo

Una mezcla del Ejemplo 296C (1,4 g), cloruro de metanosulfonilo (1,054 mL), trietilamina (2,99 mL), y 4-(dimetilamino)piridina (0,051 g) en 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.

50

Ejemplo 337B

55

2-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona

Una mezcla del Ejemplo 337A (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.

60

Ejemplo 337C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina

Una mezcla del Ejemplo 337B (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 CH₂Cl₂ (200 mL) y el sólido se separó 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 337D

10 4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,44 g), el Ejemplo 337C (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.

Ejemplo 337E

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 337D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,21 (m, 2H), 8,63 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (m, 6H), 7,03 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 338

30 Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[4-[[4-hidroxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Una mezcla del Ejemplo 240A (153 mg), trans-4-(aminometil)ciclohexanol (73,5 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,16 mL) en dioxano (2 mL) se calentó a 100°C durante 20 horas y se concentró. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido-metanol (1:1) y se purificó mediante HPLC, eluyendo con acetonitrilo al 40% - 65% en agua con TFA al 0,1% a lo largo de 40 minutos para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,22 (s, 2H), 8,56 - 8,62 (m, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 - 7,36 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,74 (d, 2H), 1,56 (dd, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,95 - 1,16 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

40 Ejemplo 339

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[3-[[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-4-il]oxi]-N-[[3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]benzamida

45 Ejemplo 339A

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

El 2,4-difluorobenzoato de metilo (1,53 g), K₃PO₄ (1,89 g) y 4-hidroxiindol (1,08 g) se agitaron a 110°C en diglima (12 mL) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió en éter. La solución se lavó tres veces con una solución acuosa 1 N de NaOH, y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. 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 339B

55 2-(1H-indol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El Ejemplo 339A (1425 mg), piperazina (452 mg), y HK₂PO₄ (958 mg) se agitaron en dimetilsulfóxido (20 mL) a 140°C durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de metanol/cloruro de metileno.

Ejemplo 339C

2-(3-bromo-1*H*-indol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 339B (1 g) en diclorometano (50 mL) y N,N-dimetilformamida (5 mL) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió N-bromosuccinimida (0,582 g) y la mezcla se agitó durante la noche mientras se templaba a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de metanol/cloruro de metileno.

Ejemplo 339D

3-bromo-4-(5-(4-(*tert*-butiloxicarbonil)piperazin-1-il)-2-(metoxicarbonil)fenoxi)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El Ejemplo 339C (388 mg) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (590 mg) se disolvieron en una mezcla de acetonitrilo (20 mL), y diclorometano (20 mL). Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,165 mL) seguido de N,N-dimetilpiridin-4-amina (33,0 mg) y la mezcla se agitó 18 horas. La reacción se concentró y el producto bruto se purificó en un tapón de gel de sílice con acetato de etilo al 15% en hexano.

Ejemplo 339E

(E)-4-(3-(3-(3-(dimetilamino)prop-1-enil)-1*H*-indol-4-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla del Ejemplo 339D (175 mg), (E)-N,N-dimetil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-amina (103 mg), carbonato de sodio (73,5 mg) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (9,74 mg) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (3,0 mL) y agua (1,5 mL) se calentó en un reactor de microondas CEM Discover a 150°C durante 30 minutos. La reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con un gradiente de amoníaco metanólico 7N/cloruro de metileno.

Ejemplo 339F

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

Una mezcla del Ejemplo 339E (715 mg) y paladio sobre carbono al 5% (143 mg) en metanol (20 mL) se hidrogenó a 2,07 bares durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con amoníaco metanólico 7N en cloruro de metileno.

Ejemplo 339G

2-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1*H*-indol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 339F (484 mg) en diclorometano (22 mL) se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (11 mL). La reacción se agitó durante 2 horas, se concentró y el producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con amoníaco metanólico 7N en cloruro de metileno.

Ejemplo 339H

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-(3-(dimetilamino)propil)-1*H*-indol-4-iloxi)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 339G (285 mg) y el Ejemplo 60D (171 mg) en diclorometano (20 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (208 mg) en porciones a lo largo de unos pocos minutos. La reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente, se sofocó mediante la adición lenta de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice con amoníaco metanólico 7N en cloruro de metileno.

Ejemplo 339I

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

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 339H por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 339J

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-({3-[3-(dimetilamino)propil]-1H-indol-4-il}oxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 339I por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridin- d_5) δ 12,00 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,63 (d, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,06 (m, 10H), 2,82 (m, 7H), 2,49 (m, 2H), 2,24 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,96 (m, 6H), 0,84 (m, 2H).

10 Ejemplo 340

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

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 339I por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 11,98 (s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 3,04 (m, 8H), 2,82 (m, 10H), 2,49 (m, 3H), 2,28 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 2,16 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,96 (m, 6H), 0,84 (m, 2H).

20

Ejemplo 341

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

25

Ejemplo 341A

4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 El 4-etil-4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con $LiAlH_4$ 1,0 N (2,54 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (0,6 mL) a la mezcla de reacción gota a gota, seguido de NaOH acuoso 2 N (0,2 mL). La reacción se agitó durante otra hora. El sólido se separó mediante filtración a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo. El producto filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar el producto.

35

Ejemplo 341B

4-fluoro-4-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 341A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 264A.

Ejemplo 341C

45 4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 341B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 341D

50

4-((1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 Al Ejemplo 341C (0,24 g) en metanol (3 mL) se le añadieron tamices moleculares 3Å (0,1 g), seguido sucesivamente de ácido acético (0,31 mL), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,64 mL), y cianoborohidruro de sodio (0,148 g). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice. Después de secar, la columna se eluyó con acetato de etilo/metanol/ NH_4OH 100:2:0,2 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 341E

60

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-ftuoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 341D

por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,90 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,14-2,26 (m, 6H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,38 (d, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,40-0,49 (m, 4H).

5 Ejemplo 342

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-4-il]oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

10 Ejemplo 342A

4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1H-benzotriazol

15 A 4-hidroxibenzotriazol (5,000 g) en tetrahidrofurano (250 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 0,932 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se enfrió a 0°C, se añadió terc-butildimetilclorosilano (5,860 g), se permitió que la solución se templara a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. Se añadió hidruro de sodio (60%, 0,500 g) adicional, la solución se agitó durante 15 minutos, se añadió terc-butildimetilclorosilano (3,000 g) adicional, y la solución se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La solución se añadió a continuación a cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-30% en hexanos.

25 Ejemplo 342B

4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzotriazol

30 Al Ejemplo 342A (2,00 g) en dimetilformamida (40 mL) se le añadió hidruro de sodio (60%, 0,353 g). La solución se mezcló durante 10 minutos a temperatura ambiente y se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,382 g). La solución se calentó a 80°C durante 16 horas, se enfrió, se añadió a agua, y se extrajo con acetato de etilo al 50% en hexanos. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos.

35 Ejemplo 342C

1-(4-Metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-ol

40 A una solución del Ejemplo 342B (2,59 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añadió tetrafluoruro de amonio (1M en tetrahidrofurano, 21,03 mL). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se separó a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo, y la solución se filtró a vacío sobre un lecho de gel de sílice. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 35% en hexanos.

45 Ejemplo 342D

éster metílico de ácido 4-fluoro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-iloxi]-benzoico

50 A una solución del Ejemplo 342C (990 mg) y 2,4-difluorobenzoato de metilo (734 mg) en diglima (40 mL) se le añadió terc-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano, 4,07 mL). La solución se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió, se añadió a cloruro de amonio saturado, y se extrajo con acetato de etilo al 70% en hexanos. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexanos.

55 Ejemplo 342E

éster metílico de ácido 2-[1-(4-Metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-iloxi]-4-piperazin-1-il-benzoico

60 A una solución del Ejemplo 342D (650 mg) en dimetilsulfóxido (12 mL) se le añadió piperazina (618 mg). La solución se calentó a 100°C durante una hora, se enfrió, se añadió a diclorometano, se extrajo con agua tres veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el disolvente se separó a vacío.

Ejemplo 342F

éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-

benzotriazol-4-iloxi]-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 342E por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

5 Ejemplo 342G

ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-benzotriazol-4-iloxi]-benzoico

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 342F por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 342H

15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-benzotriazol-4-il]oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 342G por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,59 (t, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (m, 4H), 3,16 (s ancho, 2H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,57 (s ancho, 2H), 2,29-2,14 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

25 Ejemplo 343

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,04 - 10,47 (m, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,33 (dd, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,07 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,95 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (s, 4H), 2,19 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,41 (d, 2H), 0,94 (s, 6H).

35 Ejemplo 344

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 285A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,54 - 11,15 (m, 1H), 8,35 (t, 2H), 8,05 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,21 - 6,15 (m, 3H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,12 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

45 Ejemplo 345

Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil}benzamida

50 Ejemplo 345A

(4-metoxiciclohexil)metanamina

55 La (4-metoxifenil)metanamina (1 g) en etanol (10 mL) se trató con Rh- Al_2O_3 al 5% (99,8 mg) en una atmósfera de H_2 (34,47 bares) a 50°C durante 16 horas. Se añadió Rh- Al_2O_3 al 5% (0,4 g) adicional. La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de H_2 (34,47 bares) a 60°C durante 2 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar una mezcla de producto *cis* y *trans* en forma de un aceite, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

60 Ejemplo 345B

4-((trans-4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

La 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,098 g) y el Ejemplo 345A (1 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trataron con

diisopropiletilamina (0,871 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, y se eluyó con acetonitrilo al 40-55% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a lo largo de 25 minutos para proporcionar el compuesto del título.

5 Ejemplo 345C

Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 318E y el Ejemplo 345B, respectivamente. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 3,26 - 3,33 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,12 (s, 4H), 3,03 - 3,09 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,93 - 2,03 (m, 4H), 1,80 (d, 2H), 1,62 (dd, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,98 - 1,14 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

15 Ejemplo 346

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 291A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,54 - 11,15 (m, 1H), 8,59 (t, 2H), 7,87 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 - 6,15 (m, 3H), 3,84 - 3,75 (m, 3H), 3,51 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25 Ejemplo 347

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

30 Ejemplo 347A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

35 La 3-morfolinopropan-1-amina (376 mg), el Ejemplo 131C (800 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,4 mL) en tetrahidrofurano (15 mL) se calentaron a 55°C durante 3 horas. El disolvente se separó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

40 Ejemplo 347B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 347A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,31 - 10,55 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (d, 4H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,17 (d, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,42 (d, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,48 - 2,41 (m, 4H), 2,23 (s, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

50 Ejemplo 348

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

55 Ejemplo 348A

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

60 A una solución del Ejemplo 296C (0,500 g) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (0,596 g). Se añadió tetrahidrofurano (25 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se añadió el Ejemplo 131C (1,145 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (5 mL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se repartió entre HCl acuoso 1N (50 mL) y diclorometano (200 mL). La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Reveleris, 80

g) eluyendo con un gradiente de metanol de 0,5% a 7,5%/diclorometano a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 348B

5 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil}sulfonyl)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 348A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,42 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8, 1H), 7,37 (d, J = 8,4, 3H), 7,07 (d, J = 8,4, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,47 (d, J = 20,7, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 4H), 2,18 (s, 6H), 2,01 - 1,79 (m, 8H), 1,42 (s, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 349

15 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 326A por el Ejemplo 1G y el Ejemplo 318E por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 13H), 7,07 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,55 (d, 2H), 3,756-3,79 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,15 (s ancho, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,82-1,91 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 350

25 2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

Ejemplo 350A

30 2-(6-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

35 Una mezcla del Ejemplo 318B (1,6 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se enfrió a 0°C, seguido de la adición de N-bromosuccinimida (1,195 g) en una solución de N,N-dimetilformamida (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y se sofocó con una solución acuosa saturada enfriada con hielo de $NaHCO_3$. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La sustancia bruta se purificó utilizando purificación mediante una columna ultrarrápida con acetato de etilo al 30-40%/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 350B

40 2-(6-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 350C

50 ácido 2-(6-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350B por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 350D

55 2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350C por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,52 (m, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 351

2-amino-5-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)amino)carbonil)fenoxi)nicotinamida

Ejemplo 351A

5

2-(6-amino-5-cianopiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El Ejemplo 350A (150 mg), cianuro de cinc (28 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (61 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (0,5 mL), se purgaron con N₂ tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol al 2,5-5%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 351B

2-(6-amino-5-cianopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 351A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 351C

25 ácido 2-(6-amino-5-carbamoilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 351B por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 351D

30

2-amino-5-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)amino)carbonil)fenoxi)nicotinamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 351C por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,50 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 6,59 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 352

40

2-[(6-amino-5-cianopiridin-3-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 352A

45

ácido 2-(6-amino-5-cianopiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 351B por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

50 Ejemplo 352B

2-[(6-amino-5-cianopiridin-3-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 352A por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,46 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,28 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,93 (m, 5H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

60 Ejemplo 353

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 353A

(R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 5 El (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (500 mg) se combinó con 1,1-difluoro-yodoetano (618 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,4 mL) en N,N-dimetilformamida (6 mL) en un vial 20 mL. La reacción se calentó a 70°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de metanol al 0-5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 353B

(R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-amina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 353A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

15

Ejemplo 353C

(R)-4-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 353B por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 353D

- 25 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 353C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,58 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,27, 6,13, 5,99 (cada uno t, total 1H), 6,18 (d, 1H), 6,17 (s ancho, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,12 (m, 4H), 2,92 (m, 5H), 2,80 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30

Ejemplo 354

35

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 131D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,07 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (m, 3H), 7,63 (dd, 1H), 6,54 (s ancho, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,95 (s ancho, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,06 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

45 Ejemplo 355

2-[(6-(acetilamino)piridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]benzamida

50 Ejemplo 355A

2-(6-aminopiridin-3-iloxi)-4-(4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318B por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

55

Ejemplo 355B

2-(6-acetamidopiridin-3-iloxi)-4-(4-[(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil]piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 60 El Ejemplo 355A (200 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 mL), seguido de adición de trietilamina (0,15 mL) y cloruro de acetilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó mediante purificación en una columna ultrarrápida con acetato de etilo al 20-40%/hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 355C

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

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 355B por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 355D

10 2-{{6-(acetilamino)piridin-3-il}oxi}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 355C por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H)

Ejemplo 356

20 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-{{6-{{(metilsulfonil)amino}piridin-3-il}oxi}-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}benzamida

Ejemplo 356A

25 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de cloruro de metanosulfonilo por cloruro de acetilo en el Ejemplo 355B.

Ejemplo 356B

35 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 356A por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 356C

40 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-{{6-{{(metilsulfonil)amino}piridin-3-il}oxi}-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}benzamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 356B por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,27 (m, 7H), 3,09 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 357

50 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-{{6-fluoro-1H-indol-5-il}oxi}benzamida

Ejemplo 357A

55 (R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina

60 A una solución de (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *tert*-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 1 hora, la reacción se sofocó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL). El producto se extrajo en diclorometano (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La sustancia bruta resultante se trató con HCl (4,0M en dioxano, 4 mL) y metanol (1 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 357B

(R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

A 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,272 g) y (R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina (0,195 g) en 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 6 horas, la reacción se concentró, se cargó en gel de sílice (Reveleris, 40 g) y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente de acetato de etilo de 25% a 100%/hexanos a lo largo de 30 minutos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 357C

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 154E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 357B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,21 (s, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 5H), 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,62 (dd, 4H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,73 (s, 4H), 2,39 - 2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 358

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 65A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,56 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,12 (s ancho, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,46 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

Ejemplo 359

2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350C por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 184A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53 (dd, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 5,85 (s, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 360

2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350C por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 296D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,19 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,21 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 361

2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350C por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 291A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,48 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,06 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,92 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,08 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 362

2-[(6-amino-5-metilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-

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

Ejemplo 362A

5 2-(6-amino-5-metilpiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El Ejemplo 350A (260 mg), dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (25 mg), y acetato de paladio(II) (7 mg) se suspendieron en tetrahidrofurano anhidro (2 mL). La mezcla se purgó con N₂ tres veces y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos seguido de adición de cloruro de metilcinc(II) (0,45 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl 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. El residuo se purificó mediante purificación con una columna ultrarrápida con acetato de etilo al 60-100%/hexano para proporcionar el compuesto del título.

15 Ejemplo 362B

2-(6-amino-5-metilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 362A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 3G.

Ejemplo 362C

ácido 2-(6-amino-5-metilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 362B por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 362D

30 2-[(6-amino-5-metilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 362C por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,57 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 7H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 363

40 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-{{(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}}-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 337D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,53 - 11,08 (m, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,38 (ddd, 5H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 3,77 (dd, 4H), 3,52 (dd, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,22 (d, 6H), 2,03 - 1,67 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 364

50 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ilpiperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 364A

55 1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y oxetan-3-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

60 Ejemplo 364B

1-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 364A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 364C

3-nitro-4-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

- 5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 364B por 1-isopropilpiperidinil-4-amina en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 364D

- 10 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-ilpiperidin-4-il)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 364C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,57 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,76 (s ancho, 1H), 3,46 (s ancho, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,77 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 365

- 20 2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 365A

- 25 2-(6-amino-5-isopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350B por el Ejemplo 350A y cloruro de isopropilcinc(II) por cloruro de metilcinc(II) en el Ejemplo 362A.

Ejemplo 365B

- 35 ácido 2-(6-amino-5-isopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 365A por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 365C

- 40 2-[(6-amino-5-isopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 365B por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,61 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (dd, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,60 (dd, 1H), 6,06 (dd, 1H), 5,71 (d, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,38 (t, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,11 (d, 6H), 0,93 (s, 6H).

- 50 Ejemplo 366

2-[(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

- 55 Ejemplo 366A

2-(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350B por el Ejemplo 350A y cloruro de ciclopropilcinc(II) por cloruro de metilcinc(II) en el Ejemplo 362A.

Ejemplo 366B

ácido 2-(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 366A por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 366C

2-[(6-amino-5-ciclopropilpiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 366B por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,40 (t, 2H), 1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,87 (m, 2H), 0,49 (m, 2H).

Ejemplo 367

Trans-2-[(6-amino-5-bromopiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 350C por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 345B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,50 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,80 (d, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,04 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 368

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-4-il)oxi]-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)benzamida

Ejemplo 368A

4-fluoro-2-(3-fluoro-2-nitrofenoxi)benzoato de metilo

A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (1,225 g) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se le añadió *t*-butóxido de potasio (0,808 g). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió gota a gota una solución de 1,3-difluoro-2-nitrobenzoceno (0,955 g) en tetrahidrofurano (6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con agua (40 mL) y se extrajo con diclorometano. La solución orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano para obtener el compuesto del título.

Ejemplo 368B

2-(3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)-2-nitrofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 368A (1,33 g), bis(4-metoxifenil)metanamina (1,046 g) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,127 ml) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (20 mL) se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se recogió en agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 368C

2-(2-amino-3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 368B (1,1 g) en metanol se hidrogenó sobre Ni Raney, a 4,14 bares de H_2 a temperatura ambiente. La solución filtrada se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 368D

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 368C (0,58 g) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (0,804 ml) en diclorometano (8 mL) se enfrió con un baño de hielo. A continuación, se añadió una solución al 20% en peso de fosgeno en tolueno (0,850 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5%. La sustancia se absorbió a continuación sobre sílice y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 368E

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 368D (250 mg) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 mL) se le añadió hidruro de sodio (34,1 mg). La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. A continuación, se añadió yodometano (35,6 µl) y la mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se sofocó con agua (30 mL), a continuación se extrajo con acetato de etilo. La solución se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 368F

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se cargó un matraz con el Ejemplo 368E (281 mg), *N,N*-dimetilformamida anhidra (6 mL) y piperazina (268 mg). La mezcla se agitó a 75°C durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 368G

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-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 368F (275 mg) y el Ejemplo 60D (169 mg) en diclorometano anhidro (5 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (172 mg) en varias porciones a lo largo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sofocó con una solución acuosa al 5% de Na₂CO₃ (10 mL) y se extrajo con diclorometano. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 45% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 368H

ácido 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 368G por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 368I

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-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-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 368H por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 368J

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-4-il)oxi]-*N*-{3-nitro-4-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]amino}fenilsulfonil)benzamida

Una solución del Ejemplo 368I (140 mg) en diclorometano (10 mL) se enfrió con un baño de hielo. Se añadió ácido trifluoroacético (10 mL). Se permitió que la solución resultante se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La solución se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante 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 para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (500MHz, piridina-d₅) δ 12,34 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,86-6,79 (m, 3H), 6,74(d, 1H), 6,52 (dd, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,65 (s, 3H),

3,30 (d, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,19 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,30-2,28 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,33 (dq, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 369

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 369A

2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 369B

4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una solución del Ejemplo 369A (0,8 g) en cloruro de metileno (10 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se disolvió en una solución acuosa al 5% de carbonato de sodio (20 mL). La mezcla se concentró hasta sequedad y el sólido resultante se trituró con una solución de metanol al 10% en cloruro de metileno varias veces. La evaporación del disolvente orgánico proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 369C

4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Una solución del Ejemplo 369B (0,633 g) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,601 mL) en metanol anhidro (15 mL) y ácido acético (1,717 mL) se sometió a reflujo durante 30 minutos y se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación se añadió cianoborohidruro de sodio (0,377 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad. El residuo se mezcló con una solución acuosa al 5% Na₂CO₃ (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol de 5% a 10% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 369D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 369C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,34 (s ancho, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,17 (s ancho, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,26 (m, 5H), 2,15 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,42 (m, 2H), 0,33 (m, 2H).

Ejemplo 370

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]benzamida

Ejemplo 370A

(R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo por (*trans*)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo en el Ejemplo 334A.

Ejemplo 370B

(R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-amina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 370A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 370C

5 (R)-4-(1-ciclopropilpiperolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 370B por 1-isopropilpiperidinil-4-amina en el Ejemplo 41A.

10 Ejemplo 370D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-ciclopropilpiperolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 370C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido -d₆) δ 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 6,09 (s ancho, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,22 (m, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,43 (m, 2H), 0,37 (m, 2H).

20

Ejemplo 371

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

25

Ejemplo 371A

4-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 A una suspensión del Ejemplo 341C (0,100 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,025 g) en diclorometano (2 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,071 g). Al cabo de 15 minutos, se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida hasta que apareció una solución de color naranja (~15 gotas). Después de agitar durante la noche se añadieron 1,3-difluoropropan-2-ona y triacetoxiborohidruro de sodio adicionales. Al cabo de 3 horas, la reacción se cargó en gel de sílice (Reveleris, 40 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,5-5%/diclorometano a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 371B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

40

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 371A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,05 - 10,74 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,37 (d, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,62 (dd, 4H), 4,38 (d, 2H), 3,16 (s, 5H), 2,97 - 2,60 (m, 8H), 2,18 (s, 4H), 2,07 - 1,60 (m, 6H), 1,42 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

45

Ejemplo 372

6-bromo-4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

50

Ejemplo 372A

éster metílico de ácido 2-(2,6-dibromo-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

55

Una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,00 g), 2,6-dibromo-4-nitropiridina (3,65 g), y carbonato de cesio (4,21 g) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se calentó a 55°C durante 16 horas, se enfrió, se añadió a agua, y se extrajo con acetato de etilo al 50% en hexanos. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30-50% en hexanos.

60

Ejemplo 372B

éster metílico de ácido 2-(2-bromo-6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

5 El Ejemplo 372A (1400 mg), carbamato de terc-butilo (405 mg), y carbonato de cesio (1689 mg) se añadieron a 1,4-dioxano (24 mL). La solución se desgasificó y se purgaron con nitrógeno tres veces. A continuación se añadieron acetato de paladio (II) (39 mg) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (200 mg), y la solución se calentó a 80°C durante 2,5 horas, se enfrió, se añadió a agua, y se extrajo con acetato de etilo al 50% en hexanos. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10-20% en hexanos.

Ejemplo 372C

10 éster metílico de ácido 2-(2-bromo-6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 372B por el Ejemplo 342D en el Ejemplo 342E.

15 Ejemplo 372D

éster metílico de ácido 2-(2-bromo-6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 372C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 372E

25 ácido 2-(2-bromo-6-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 372D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

30 Ejemplo 372F

6-bromo-4-(5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[[3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil]fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 372E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,63 (s ancho, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,35-3,25 (m, 8H), 2,85 (s ancho, 2H), 2,40-2,15 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

40

Ejemplo 373

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(2,6-Bis-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)benzamida

45

Ejemplo 373A

éster metílico de ácido 2-(2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

50 El compuesto del título se preparó durante la síntesis del Ejemplo 372B.

Ejemplo 373B

éster metílico de ácido 2-(2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

55

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 373A por el Ejemplo 342D en el Ejemplo 342E.

Ejemplo 373C

60

éster metílico de ácido 2-(2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el

Ejemplo 373B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 373D

5 ácido 2-(2,6-bis-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 373C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

10 Ejemplo 373E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(2,6-Bis-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 373D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,12 (s ancho, 2H), 8,57 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,56 (s ancho, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,27-3,18 (m, 8H), 2,79 (s ancho, 2H), 2,31-2,15 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,41 (s, 18H), 1,33-1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

20

Ejemplo 374

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

25

Ejemplo 374A

2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de ciclopropilamina por carbamato de terc-butilo en el Ejemplo 377B.

Ejemplo 374B

35 2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 374A por el Ejemplo 377E en el Ejemplo 377F.

40 Ejemplo 374C

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 374B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y el Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 374D

50 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-(ciclopropilamino)piridin-3-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 374C por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

55 Ejemplo 374E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 374D por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,54 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,60 (m, 3H), 6,13 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,92 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,68 (m, 2H), 0,41 (m, 2H).

Ejemplo 375

Trans-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-({6-[(2,2-difluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)-N-[(4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

5

Ejemplo 375A

2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2,2-difluoroetanamina por carbamato de terc-butilo en el Ejemplo 377B.

Ejemplo 375B

15 2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 375A por el Ejemplo 377E en el Ejemplo 377F.

Ejemplo 375C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 375B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y el Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 375D

30 ácido 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil]metil)piperazin-1-il)-2-(6-(2,2-difluoroetilamino)piridin-3-iloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 375C por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 375E

Trans-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-({6-[(2,2-difluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)-N-[(4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 375D por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 345B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,52 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,87 (t, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 1,07 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

45

Ejemplo 376

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-({6-[(2,2-difluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

50

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 375D por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,55 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,61 (m, 2H), 6,10 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,94 (m, 4H), 1,62 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

55

Ejemplo 377

2-([5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il]oxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

60

Ejemplo 377A

2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una solución de 6-cloropiridin-3-ol (2,41 g) en 2-metiltetrahidrofurano (20 mL) y N,N-dimetilformamida (4 mL) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (1,0M en tetrahidrofurano) (18,60 mL). La reacción se agitó durante 15 minutos, a continuación se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo (3,52 g) en forma de una solución en 2-metiltetrahidrofurano (2 mL). La reacción se calentó a continuación a 80°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (50 mL), HCl acuoso 1 N (50 mL), y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (Reveleris, 80 g), eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 377B

2-(6-(*terc*-butoxicarbonilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Al Ejemplo 377A (3,30 g), carbamato de *terc*-butilo (1,51 g) y carbonato de cesio (5,73 g) en dioxano (30 mL) se le añadió diacetoxipaladio (0,079 g) y (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,41 g) y la reacción se calentó a 85°C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (75 mL) y salmuera (75 mL) se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos a lo largo de 20 minutos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 377C

2-(6-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 377B (0,750 g) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (0,091 g). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se añadió a la reacción yodometano (0,142 mL) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se sofocó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice (Reveleris, 40 g) y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 5-15%/hexanos a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 377D

4-fluoro-2-(6-(metilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de metilo

Al Ejemplo 377C (0,714 g) en diclorometano (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se concentró, se disolvió en diclorometano (100 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 377E

2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 377D (0,450 g) y N-clorosuccinimida (0,239 g) se agitó en N,N-dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 48 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-30%/hexanos a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 377F

2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una solución del Ejemplo 377E (0,230 g) y piperazina (0,255 g) en dimetilsulfóxido (3 mL) se calentó a 85°C durante 1 hora. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 377G

2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 377F (0,230 g) y el Ejemplo 60D (0,182 g) en diclorometano (2 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,194 g) y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 mL) y se extrajo en diclorometano (75 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (Reveleris, 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5-30%/hexanos a lo largo de 30 minutos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 377H

10 ácido 2-(5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

A una solución del Ejemplo 377G (0,295 g) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (2 mL) se le añadió LiOH acuoso 1,0M (1,452 mL) y la reacción se calentó a 55°C. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (75 mL) y agua (15 mL) y se sofocó con HCl acuoso 1N (1,45 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 377I

20 2-[5-cloro-6-(metilamino)piridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 377H por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,52 - 11,16 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,41 - 3,19 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,84 (d, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,41 (d, 2H), 1,29 (dd, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 378

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[{2-fluoro-1-(fluorometil)etil]morfolin-2-il}metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 378A

(4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de morfolin-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y 1,3-difluoropropan-2-ona por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A

Ejemplo 378B

(4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metanamina

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 378A por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 378C

4-((4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 378B por 3-(N-morfolinil)-1-propilamina en el Ejemplo 4A.

Ejemplo 378D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[{2-fluoro-1-(fluorometil)etil]morfolin-2-il}metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 378C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H¹ (500MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,30 (s ancho, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,17 (s ancho, 2H), 4,68 (t, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,57 (t, 1H), 2,42 (t, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,40 (t, 2H),

0,94 (s, 6H).

Ejemplo 379

5 2-[(2-amino-6-bromopiridin-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

10 El Ejemplo 372F (137 mg) se disolvió en diclorometano (2 mL), y se añadió ácido trifluoroacético (0,21 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con diclorometano, se extrajo con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,57 (s ancho, 1H), 8,48 (s ancho, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,55 (s ancho, 1H), 6,23 (d, 2H), 6,03 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,24 (m, 8H), 2,81 (s ancho, 2H), 2,35-2,15 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

15 Ejemplo 380

20 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(2,6-diaminopiridin-4-il)oxi]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 373E por el Ejemplo 372F en el Ejemplo 379. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,36 (d, 1H), 8,34 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,21 (s ancho, 4H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,29-2,15 (m, 8H), 1,98 (s ancho, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,34-1,17 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 381

30 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)benzamida

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 264A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,78 - 11,08 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,13 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,99 - 2,78 (m, 2H), 2,08 (t, 9H), 1,66 (d, 2H), 1,45 - 1,22 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 382

40 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-3-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]benzamida

Ejemplo 382A

45 (R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-3-amina cloruro de hidrogeno

50 Una solución de (R)-piperidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,500 g), 1,3-difluoropropan-2-ona (0,258 g) y triacetoxihidrobórato de sodio (0,794 g) se agitó en diclorometano (5 mL) durante la noche. La reacción se sofocó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La sustancia bruta se trató con HCl (4,0M dioxano, 2 mL) en metanol (2 mL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 382B

55 (R)-4-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

60 Al Ejemplo 382A (0,590 g) y 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,611 g) en dioxano (10 mL) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,641 mL) y la reacción se calentó a 90°C. La reacción se concentró, se cargó en gel de sílice (Reveleris, 80 g) y se eluyó utilizando un gradiente de acetato de etilo de 35% a 100%/hexanos a lo largo de 30 minutos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 382C

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-

1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-3-il]amino-3-nitrofenil]sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 382B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,62 - 11,06 (m, 1H), 8,91 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,64 (dt, 4H), 4,00 (s, 1H), 3,27 - 3,08 (m, 5H), 2,90 - 2,58 (m, 6H), 2,20 (d, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (s, 4H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 383

5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil}fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

Ejemplo 383A

éster metílico de ácido 2-(2-amino-5-bromo-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

El Ejemplo 271A (600 mg), bromuro de potasio (300 mg), y molibdato de amonio (85 mg) se añadieron a ácido acético (6 mL). Se añadió perborato tetrahidratado (387 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se añadió a agua. El pH se ajustó a 12 utilizando hidróxido de sodio acuoso 1 M, y la solución 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 en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30-70% en hexanos.

Ejemplo 383B

éster metílico de ácido 2-(5-bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-fluoro-benzoico

El Ejemplo 383A (726 mg), dicarbonato de di-terc-butilo (557 mg), y 4-(dimetilamino)piridina (26 mg) se añadieron a acetonitrilo (15 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 383C

éster metílico de ácido 2-(5-bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 383B por el Ejemplo 342D en el Ejemplo 342E.

Ejemplo 383D

éster metílico de ácido 2-(5-bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 383C por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 383E

ácido 2-(5-bromo-2-terc-butoxicarbonilamino-piridin-4-iloxi)-4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 383D por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 383F

5-bromo-4-(5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]amino]carbonil}fenoxi)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 383E por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 9,62 (s ancho, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 8,48 (s ancho, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,15-6,98 (m, 4H), 6,82 (d, 1H), 6,62 (s ancho, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,35-3,20 (m, 8H), 2,79 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 1,97 (s ancho, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,41 (t, 2H), 1,32 (s, 9H),

1,30 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 384

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

Ejemplo 384A

10 éster metílico de ácido 2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-fluoro-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-B]piridin-5-ol por el Ejemplo 342C en el Ejemplo 342D.

15 Ejemplo 384B

éster metílico de ácido 2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 384A por el Ejemplo 342D en el Ejemplo 342E.

Ejemplo 384C

25 éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y el Ejemplo 384B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el Ejemplo 1A.

30 Ejemplo 384D

ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-benzoico

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 384C por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 384E

40 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[(4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)oxi]-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 384D por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN ¹H (300MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 12,07 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,03 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,13-2,96 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s ancho, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,61 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,36-1,21 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 385

50 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-({6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)benzamida

Ejemplo 385A

55 2-(6-(terc-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano por yoduro de metilo en el Ejemplo 377C.

60 Ejemplo 385B

2-(6-(terc-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 385A por el Ejemplo 377E en el Ejemplo

377F.

Ejemplo 385C

5 2-(6-(terc-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 385B por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y el Ejemplo 60D por 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el Ejemplo 1A.

10

Ejemplo 385D

15 ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonil(2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

15

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 385C por el Ejemplo 38G en el Ejemplo 38H.

Ejemplo 385E

20 5-(5-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piranyl)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)-fenoxi)piridin-2-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 385D por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F.

25

Ejemplo 385F

30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-({6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-3-il}oxi)benzamida

30

El Ejemplo 385E (20 mg) se disolvió en diclorometano anhidro y se añadió ácido trifluoroacético (0,1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se separó a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,56 (m, 2H), 7,86 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,63 (m, 2H), 6,13 (d, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,97 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

35

Ejemplo 386

40

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-hidroxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 386A

45

trans-4-(aminometil)ciclohexanol

El trans-(4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1 g) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (10 ml) a 0°C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

50

Ejemplo 386B

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

55

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 386A por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 386C

60

Trans-2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E y el Ejemplo

1G por el Ejemplo 318E y el Ejemplo 386B. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,61 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,52 (d, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,50 - 1,64 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,97 - 1,17 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

5 Ejemplo 387

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

10 Ejemplo 387A

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

15 Una solución del Ejemplo 318C (8,90 g) y piperazina (10,34 g) en dimetilsulfóxido (100 mL) se calentó a 85°C. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (400 mL), se lavó con agua (2 x 250 mL) y salmuera (250 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

20 Ejemplo 387B

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

25 A una solución del Ejemplo 387A (0,344 g) y el Ejemplo 38E (0,238 g) en diclorometano (5 mL) se le añadió triacetoxihidrobórato de sodio (0,302 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. La cromatografía sobre sílice (Reveleris, 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-75%/hexanos a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

30 Ejemplo 387C

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

40 A una solución del Ejemplo 387B (0,300 g) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (1 mL) se le añadió hidróxido de litio 1,0M (1,506 mL) y la suspensión se calentó a 55°C. Al cabo de 3 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (20 mL) y agua (10 mL), y se sofocó con HCl acuoso 1N (1,5 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con 20 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 387D

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

50 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 387B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 4H), 7,23 (d, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (s, 3H), 4,14 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,44 - 3,21 (m, 4H), 3,11 (s, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,16 (s, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,63 (d, 2H), 1,38 - 1,15 (m, 8H).

55 Ejemplo 388

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

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 277B por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 326A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,29 (d ancho, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,53 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (s muy ancho, 4H), 2,86 (s ancho, 2H), 2,25 (s muy ancho, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,85 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 389

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 332A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,52 - 11,11 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,17 (s, 3H), 3,86 - 3,38 (m, 6H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,21 (d, 6H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (d, 1H), 1,40 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 390

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-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)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 387C por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 326A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,94 - 11,04 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 3H), 7,16 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,18 (d, 3H), 4,56 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,77 (dd, 2H), 3,67 - 3,51 (m, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,87 (td, 4H), 1,20 (s, 6H).

Ejemplo 391

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-({9-(4-clorofenil)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]-3-azaespiro[5,5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

Ejemplo 391A

4-(piperidin-1-ilmetil)enil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (22,35 g) en tolueno (300 mL) se le añadió piperidina (11,55 g). La mezcla se agitó a reflujo en una trampa Dean-Stark durante la noche. La mezcla se concentró a continuación a vacío y el residuo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 391B

9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo

A una solución del Ejemplo 391A bruto (35,5 g) en etanol (300 mL) se le añadió but-3-enona (8,71 g). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió ácido acético (50 mL) a la mezcla que se agitó de nuevo a reflujo durante la noche. La mezcla se concentró a continuación a vacío y el residuo se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración y la evaporación del disolvente, la cromatografía de gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5-20% en hexanos proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 391C

9-hidroxi-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de bencilo

El Ejemplo 391B (21 g) y tetrahidrofurano (160 mL) se añadieron a Pt-C húmedo al 5% (3,15 g) en una botella de presión de 250 mL y la mezcla se agitó durante 24 horas a 2,07 bares 30 de H_2 . La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 391D

9-oxo-3-azaespiro[5,5]undecano-3-carboxilato de bencilo

A una solución del Ejemplo 391C (23,66 g) en diclorometano (350 mL) se le añadió Peryodinano de Dess-Martin (33,1 g). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua, y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4 , la mezcla se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 391E

9-cloro-8-formil-3-azaespiro[5,5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (5,68 mL) a una solución enfriada (0°C) del Ejemplo 391D (18,37g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) y diclorometano (80 mL). La mezcla se agitó a continuación durante la noche antes de diluirla con acetato de etilo (600mL) y se lavó con acetato de sodio acuoso, agua (3x), y 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 391F

9-(4-clorofenil)-8-formil-3-azaespiro[5,5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

A una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (11,34g, 72,5mmol), el Ejemplo 391E (21,01 g), acetato de paladio(II) (271 mg), K₂CO₃ (25,05 g) y bromuro de tetrabutilamonio (19,5 g) se le añadió agua (120 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla 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 391G

8-((4-(3-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-9-(4-clorofenil)-3-azaespiro[5,5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

A una solución del Ejemplo 387A (498 mg) en diclorometano (10 mL) se le añadió el Ejemplo 391F (582 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (436 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2 N y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración, la evaporación del disolvente, y la cromatografía ultrarrápida (metanol al 2% en diclorometano) proporcionaron el compuesto del título.

Ejemplo 391H

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-azaespiro[5,5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

A una solución del Ejemplo 391G (1,02 g) en etanol (20 mL) se le añadió Pd/C (10%, 150 mg). La mezcla se agitó durante 5 horas. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 391I

ácido 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5,5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

A una solución del Ejemplo 391H (318 mg) en diclorometano (4 mL) se le añadió 1,3-difluoropropan-2-ona (282 mg) y acetoxiborohidruro de sodio (318 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se lavó con NaOH acuoso 2 N y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y concentración proporcionaron el producto bruto que se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), metanol (5 mL) y agua (5 mL). Se añadió LiOH·H₂O (450 mg) y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo (300 mL) y diclorometano (300 mL) respectivamente. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración proporcionaron el compuesto del título.

Ejemplo 391J

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-((9-(4-clorofenil)-3-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]-3-azaespiro[5,5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il]-N-((3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1H, reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 391I. RMN ¹H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 8,62 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 4,69 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,10 (m, 6H), 2,71 (m, 9H), 2,25 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 392

2-(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5,5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-

il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

Ejemplo 392A

5 ácido 2-(6-amino-5-cloropiridin-3-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5,5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 391I reemplazando difluoropropan-2-ona por acetona.

10 Ejemplo 392B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5,5]undec-8-en-8-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

15 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 1H reemplazando el Ejemplo 1F por el Ejemplo 392A. RMN H^1 (300 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,40 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 3H), 7,11 (d, 4H), 7,00 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,88 (s, 2H), 3,84 (dd, 3H), 3,04 (m, 7H), 2,73 (m, 4H), 2,23 (m, 9H), 1,90 (m, 2H), 1,63 (m, 10H), 1,27 (m, 6H)

Ejemplo 393

20

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Ejemplo 393A

25

4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El 4-etil-4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (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 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 separó 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.

35 Ejemplo 393B

4-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 393A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y el Ejemplo 303A por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 264A.

Ejemplo 393C

45

5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida, 2•sal de ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 393B por el Ejemplo 1A en el Ejemplo 1B.

Ejemplo 393D

50 5-cloro-6-((1-(2-(dimetilamino)acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

La 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida, 2•ácido trifluoroacético (0,131 g), cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo, ácido clorhídrico (0,139 g), y carbonato de sodio (0,048 g) se combinaron en un vial de 5 mL con N,N-dimetilformamida (3 mL) y se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio adicional (0,048 g) seguido de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo, ácido clorhídrico (0,139 g) y se continuó agitando a lo largo de una segunda noche. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío, se suspendió en CH_2Cl_2 , se filtró, se concentró, se sometió a cromatografía sobre gel de sílice funcionalizado con amina con metanol de 0 a 4% en CH_2Cl_2 como eluyente y se secó en un horno de vacío a 80°C.

60 Ejemplo 393E

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 318E por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 393D por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (500 MHz, piridina- d_5) δ 9,14 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,80 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,29 (t, 2H), 2,19 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 394

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 357B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (500MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,58 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,18 (m, 3H), 4,67 (d, 2H), 4,58 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,11 (m, 5H), 2,95 (m, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,23 (m, 7H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 395

2-[(2-amino-5-bromopiridin-4-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 383F por el Ejemplo 372F en el Ejemplo 379. RMN H^1 (300MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,61 (t, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 5,65 (s ancho, 1H), 5,93 (s ancho, 2H), 5,49 (s, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,31-3,19 (m, 8H), 2,84 (m, 2H), 2,40-2,15 (m, 6H), 1,99 (s ancho, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,64 (d, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 396

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((4,4-difluorociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 396A

(4,4-difluorociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

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 salmuera, y se concentró para proporcionar el producto bruto y fluoroolefina a una razón 3:2. El producto bruto se recogió en tetrahidrofurano (70 mL) y agua (30 mL), y se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (1,75 g) y OsO_4 (solución al 2,5% en peso en t-butanol), y la mezcla se agitó durante 24 horas. A continuación se añadió $Na_2S_2O_3$ (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 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 396B

(4,4-difluorociclohexil)metanamina

Una solución del Ejemplo 396A (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 condensó en tolueno, y se dejó a alto vacío durante 24 horas. El semisólido se recogió en éter/hexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de su sal de TFA.

Ejemplo 396C

4-((4,4-difluorociclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 396B por 1-isopropilpiperidin-4-amina en el Ejemplo 41A.

Ejemplo 396D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il]-N-[(4-[(4,4-difluorociclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 396C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,67 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,17 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (m muy ancho, 4H), 2,80 (s ancho, 2H), 2,25 (m muy ancho, 4H), 2,17 (t ancho, 2H), 2,01 (m ancho, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,80 (m ancho, 5H), 1,40 (t, 2H), 1,28 (m ancho, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 397

15 dihidrogenofosfato de [3-cloro-5-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)amino]carbonil]fenoxi)-2-iminopiridin-1(2H)-il]metilo

20 Una mezcla del Ejemplo 318F (93 mg), fosfato de di-terc-butil clorometilo (82 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,12 mL) en 3 mL de acetonitrilo se calentó a 90°C en un sintetizador de microondas Biotage durante 3 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (3 mL) y se añadió ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de dimetilsulfóxido y metanol, se purificó mediante HPLC, eluyendo con acetonitrilo al 40-55% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a lo largo de 40 minutos. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sal de TFA. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,67 (t, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 5,77 (d, 2 H), 3,86 (dd, 4 H), 3,32 - 3,42 (m, 4 H), 3,27 (dd, 4 H), 2,99 (s, 4 H), 2,23 (s, 2 H), 2,04 (s, 2 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,63 (d, 2 H), 1,47 (t, 2 H), 1,20 - 1,33 (m, 2 H), 0,96 (s, 6 H).

Ejemplo 398

30 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-([4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 398A

35 4'-cloro-3-hidroxibifenil-2-carbaldehído

40 El 2-bromo-6-hidroxibenzaldehído (2,0 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,86 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,575 g) se suspendieron en una mezcla disolvente de dimetoxietano (7 mL), etanol (2 mL) y una solución acuosa 2N de Na_2CO_3 (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El sólido resultante se trituró con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 398B

45 4'-cloro-3-(2-(dimetilamino)etoxi)bifenil-2-carbaldehído

50 El Ejemplo 398A (250 mg) y la sal hidrocloreto de 2-cloro-N,N-dimetiletanamina (310 mg) se disolvió en una mezcla disolvente de diclorometano (5 mL) y una solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (0,5 mL), seguido de adición de yoduro de tetrabutilamonio (79 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 sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La purificación mediante una columna ultrarrápida se realizó con metanol al 0-5%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 398C

55 2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-[4-([4'-cloro-3-[2-(dimetilamino)etoxi]-1,1'-bifenil-2-il]metil)piperazin-1-il]-N-[(3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]benzamida

60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 398B por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, DMSO) δ 11,67 - 11,61 (m, 1H), 9,91 - 9,71 (m, 1H), 9,13 - 8,93 (m, 1H), 8,68 - 8,65 (m, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,21 (s, 2H), 4,45 (s, 8H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,31 (d, 6H), 2,92 (s, 4H), 1,99 - 1,82 (m, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,36 - 1,18 (m, 2H).

Ejemplo 399

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Ejemplo 399A

(R)-5-cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 400B (278 mg) y 1,3-difluoropropan-2-ona (94 mg) se suspendieron en 1,2-dicloroetano (10 mL). Se añadió 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 seguida de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (424 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a vacío. La purificación mediante una columna ultrarrápida con metanol al 2,5-5%/diclorometano proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 399B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-((3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 318E por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 399A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,37 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 5,92 (s ancho, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 400

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Ejemplo 400A

(R)-3-((3-cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de (R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el Ejemplo 303B.

Ejemplo 400B

(R)-5-cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

El Ejemplo 400A (480 mg) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) seguido de la adición de cloruro de hidrógeno en una solución de dioxano (4M, 2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 400C

(R)-5-cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Una mezcla de reacción del Ejemplo 400B (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, se filtró, y se concentró. La purificación mediante una columna ultrarrápida con metanol al 2,5-3%/diclorometano proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 400D

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[[5-cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 318E por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 400C por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,37 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,62 (d, 1H),

7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,27 (d, 1H), 6,07 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,83 (m, 5H), 2,64 (m, 3H), 2,20 (m, 6H), 1,99 (m, 4H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 401

5 Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-cianociclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

Ejemplo 401A

10 2-(trans-4-(aminometil)ciclohexil)acetronitrilo

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 y se concentró. El residuo se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 401B

20 4-((trans-4-cianociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 401A por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 401C

25 Trans-2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-cianociclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E y el Ejemplo 1G por el Ejemplo 318E y el Ejemplo 401B. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,63 (t, 1H), 8,5 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,19 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 2,58 - 2,69 (m, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,92 - 2,07 (m, 4H), 1,79 (d, 2H), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,34 - 1,55 (m, 4H), 0,97 - 1,12 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

35 Ejemplo 402

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]benzamida

40 Ejemplo 402A

5-bromo-3-fluoro-2-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina

45 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 296C por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y 5-bromo-2,3-difluoropiridina por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Ejemplo 264A.

Ejemplo 402B

50 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

El Ejemplo 402A (0,658 g), carbamato de terc-butilo (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 purgó 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 ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20% en hexanos como eluyente.

Ejemplo 402C

60 cloruro de 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il-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 SO_2 . Por separado, se añadió el Ejemplo 402B (0,295 g) a una mezcla de dioxano (3,2 mL) y HCl concentrado (8 ml) a 0°C. La solución se agitó durante 15 minutos, se trató con una solución de nitrato de sodio (0,065 g) en agua (2 mL) gota a gota a 0°C y se

agitó a 0°C durante 3 horas. La 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 residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-10% en hexanos como eluyente.

5 Ejemplo 402D

5-fluoro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

10 El Ejemplo 402C (0,08 g,) en isopropanol (2 mL) a 0°C se trató con hidróxido de amonio (1,70 mL) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se suspendió en agua, se filtró, se enjuagó con agua y se secó a vacío.

15 Ejemplo 402E

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonyl)benzamida

20 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 402D por el Ejemplo 1 G y el Ejemplo 318E por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H¹ (400 MHz, piridina-d₅) δ 9,05 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,59 (d, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

25 Ejemplo 403

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

30 Ejemplo 403A

El Ejemplo 393C (0,263 g), 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,23 g), y carbonato de sodio (0,254 g) se combinaron en un vial de 20 mL con N,N-dimetilformamida (6 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío, se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-5% en diclorometano como eluyente, y se secó durante la noche en un horno de vacío a 80°C.

35 Ejemplo 403B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-[(5-cloro-6-[[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

40 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 403A por el Ejemplo 1 G y el Ejemplo 318E por el Ejemplo 110E en el Ejemplo 110F. RMN H¹ (400 MHz, piridina-d₅) δ 9,15 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,18 (tt, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,60 (td, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,17 (m, 4H), 1,93 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,95 (s, 6H).

45 Ejemplo 404

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-((3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

50 Ejemplo 404A

3-cloro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

55 A una solución del Ejemplo 296C (0,175 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,209 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. se le añadió 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (0,273 g) y la reacción se agitó durante 3 horas. A la suspensión espesa se le añadió tetrahidrofurano (2 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml). La reacción se agitó durante 3 horas a 60°C a continuación se vertió en diclorometano (50 ml) y HCl acuoso 1 N (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (35 ml) se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. La cromatografía sobre sílice (Reveleris, 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10-100%/hexanos a lo largo de 30 minutos (flujo = 40 ml/minuto) proporcionó el compuesto del título.

60 Ejemplo 404B

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({3-cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 318E por el Ejemplo 1F y el Ejemplo 404A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. RMN H^1 (300 MHz, DMSO) δ 11,44 - 11,17 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (dd, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,19 (d, 3H), 4,31 (d, 2H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (s, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,02 - 1,74 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

10 Ejemplo 405

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-({4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil]benzamida

15 Ejemplo 405A

5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

20 El 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,3 g) se añadió 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 a continuación 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 $MgSO_4$ se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 405B

2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

30 Una mezcla del Ejemplo 405A (1,69 g), pentacloruro de fósforo (2,03 g), y tricloruro de fosforilo (0,97 mL) se calentó a 90°C durante 3 horas. Después de 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 $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo\hexanos 1:9 para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 405C

40 Una mezcla de hierro (1,5 g) y cloruro de amonio (2,38 g) en agua (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta suspensión se le añadió el Ejemplo 405B en metanol (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más hierro (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 $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo\hexanos 1:4 para proporcionar el compuesto del título.

45 Ejemplo 405D

cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo

50 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 SO_2 . Por separado, el Ejemplo 405C (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 suspensión/solución 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 3 horas. A la solución que contenía SO_2 se le añadió cloruro de cobre(I) (0,115 g). A continuación, a esta solución se le añadió el Ejemplo 405C 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 $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo\hexanos 1:20 para proporcionar el compuesto del título.

60 Ejemplo 405E

6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 405D por cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo

en el Ejemplo 305A.

Ejemplo 405F

5 4-fluoro-4-((5-sulfamiloil-3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 405E por el Ejemplo 305A y el Ejemplo 341A por (1,4-dioxan-2-il)metanol en el Ejemplo 305B.

10 Ejemplo 405G

6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 405F por el Ejemplo 400A en el Ejemplo 400B.

15 Ejemplo 405H

6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

20 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 405G por el Ejemplo 400B en el Ejemplo 399A.

Ejemplo 405I

25 2-[[6-amino-5-cloropiridin-3-il]oxi]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-((4-fluoro-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonil] benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 318E por el Ejemplo 110E y el Ejemplo 405H por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 110F. RMN H^1 (400MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,62 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,09 (m, 3H), 6,62 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,86 (s ancho, 2H), 4,67 (d, 2H), 4,53 (m, 4H), 3,08 (m, 5H), 2,74 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,89 (m, 6H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 406

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino]fenil)sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-4-il)fenoxi]benzamida

Ejemplo 406A

40 2-(2-bromofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 110F reemplazando el Ejemplo 110E por el Ejemplo 42C.

45 Ejemplo 406B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino]fenil)sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-4-il)fenoxi]benzamida

50 Una mezcla del Ejemplo 406A (57 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (27,7 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (6,61 mg), K_2CO_3 (0,2 ml) en dimetoxietano/etanol/agua (7:2:3) se calentó a 160°C durante 10 minutos en un sintetizador de microondas Biotage y se concentró. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido:metanol (1:1) y se purificó mediante HPLC, eluyendo con acetonitrilo al 40-65% en TFA 0,1% agua a lo largo de 40 minutos para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de TFA. La sal de TFA se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,87 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 5H), 6,73 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 - 1,32 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 407

2-[2-(2-aminopiridin-3-il)fenoxi]-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

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 406B reemplazando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo por 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,57 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,02 - 7,13 (m, 5H), 6,97 (t, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,61 - 6,67 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 1,84 - 2,02 (m, 3H), 1,63 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,20 - 1,33 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

10 Ejemplo 408

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-[2-(1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzamida

15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 406B reemplazando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo por ácido 1H-pirazol-5-ilborónico. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 12,95 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,57 - 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 4H), 7,00 - 7,15 (m, 4H), 6,56 - 6,70 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,21-3,28 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 2,10 - 2,30 (m, 5H), 1,83 - 1,99 (m, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 - 1,31 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

20

Ejemplo 409

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

25

Ejemplo 409A

(4,4-difluorociclohexil)metanol

30

El hidruro de litio y aluminio (0,24 g) se añadió a éter dietílico (15 mL), a lo que se añadió a continuación 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 adicional (0,72 mL). A continuación se añadieron Na_2SO_4 y éter dietílico (40 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la filtración a través de tierra de diatomeas y la concentración, el compuesto del título se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo 409B

40 5-cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 409A por (1,4-dioxan-2-il)metanol y el Ejemplo 303A por el Ejemplo 305A en el Ejemplo 305B.

45 Ejemplo 409C

2-[(6-amino-5-cloropiridin-3-il)oxi]-N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

50 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 318E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 409B por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,20 (2, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,13 (s ancho, 2H), 4,30 (d, 2H), 3,17 (m muy ancho, 4H), 2,98 (s muy ancho, 2H), 2,43 (m muy ancho, 4H), 2,18 (t ancho, 2H), 2,05 (m ancho, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,8 (m ancho, 4H), 1,43 (t, 2H), 1,35 (m ancho, 2H), 0,94 (s, 6H).

55

Ejemplo 410

N-({5-cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

60

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 277B por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 409B por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,29 (d ancho, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,64 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,05 (s muy ancho, 4H), 2,86 (s muy ancho, 2H), 2,25 (s muy ancho, 4H), 2,15 (s, 2H), 2,03 (m ancho, 2H),

1,96 (m ancho, 1H), 1,85 (m ancho, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

Ejemplo 411

- 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4,4-difluorociclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de Ejemplo 154E por el Ejemplo 122C y el Ejemplo 396C por el Ejemplo 11A en el Ejemplo 137. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,22 (s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,04 (m muy ancho, 4H), 2,76 (s ancho, 2H), 2,20 (m muy ancho, 4H), 2,13 (t ancho, 2H), 2,00 (m ancho, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (m ancho, 6H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (m ancho, 2H), 0,91 (s, 6H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-{{4-{{3-morfolin-4-ilpropil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-{{4-{{3-morfolin-4-ilpropil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2-fluorofenoxi)-N-{{4-{{2-morfolin-4-iletal}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(3-fluorofenoxi)-N-{{4-{{2-morfolin-4-iletal}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 15 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(2,3-difluorofenoxi)-N-{{4-{{2-morfolin-4-iletal}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{3-(dimetilamino)propil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(2-fluorofenoxi)benzamida;
 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil}benzamida;
 20 2-(4-amino-3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil}benzamida;
 2-(2-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{3-(3-oxopiperazin-1-il)propil}amino}fenil}sulfonil}benzamida;
 2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil}benzamida;
 25 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil}-2-[2-(1H-pirazol-4-il)fenoxi]benzamida;
 2-[2-(2-aminopiridin-3-il)fenoxi]-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; and
 30 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil}-2-[2-(1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzamida.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en donde el compuesto es
 35 2-(3-amino-5-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil}sulfonil}benzamida.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 y un excipiente.

40 4. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, para su uso en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfóide con origen de células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata,
 45 cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o una de sus sales terapéuticamente aceptables.

5. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, y un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional, para su uso en un método de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfóide con origen de 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
 50 cáncer de bazo en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o una de sus sales terapéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.